

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1898

THÈSE

N°

223

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 10 Mars 1898, à 1 heure.

PAR

H. COTARD

Né à Mareuil-les-Meaux (Seine-et-Marne) le 20 mars 1871

Ancien externe des hôpitaux de Paris

DES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

DES

SELS DE QUININE

Tirées de leurs Propriétés vaso-motrices

Président : M. POUCHET, professeur.

Juges : MM. LABOULBÈNE, professeur.

GILBERT et CHARRIN, agrégés.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur
les diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1898

223

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 10 Mars 1898, à 1 heure.

PAR

H. COTARD

Né à Mareuil-les-Meaux (Seine-et-Marne) le 20 mars 1871
Ancien externe des hôpitaux de Paris

DES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

DES

SELS DE QUININE

Tirées de leurs Propriétés vaso-motrices

*Président : M. POUCHET, professeur.**Juges : MM. LABOULBÈNE, professeur.**GILBERT et CHARRIN, agrégés.*ACAD.
UGD. BAT.
BIBL.*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur
les diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1898

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	Mathias DUVAL
Matière médicale et Pharmacologie	TERRIER.
Thérapeutique	FOUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LABOULBÈNE.
	CHANTEMESSE
	POTAIN.
Clinique médicale	JACCOUD.
	HAYEM.
	DIEULAFOY
	GRANCHER.
Maladies des enfants	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des mala-	FOURNIER.
dies de l'encéphale	RAYMOND.
Clinique des maladies syphilitiques	BERGER.
Clinique des maladies nerveuses	DUPLAY.
	LE DENTU.
Clinique chirurgicale	TILLAUX.
	PANAS.
Clinique ophthalmologique	GUYON
Clinique des maladies des voies urinaires ..	N.
Clinique d'accouchement	PINARD

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GLEY.	REITERER.
ALBARRAN.	HARTMANN.	RICARD.
ANDRÉ.	HEIM.	ROGER.
BAR.	LEJARS.	SEBILEAU.
BONNAIRE.	LETULIE.	THIERY.
BROCA.	MARFAN.	THOINOT.
CHARRIN.	MARIE.	TUFFIER.
CHASSEVANT.	MENETRIER.	VARNIER.
DELBET.	NELATON.	WALTHER.
GAUCHER.	NETTER.	WEISS.
GILBERT.	POIRIER, chef des	WIDAL.
GILLES DE LA TOURETTE.	trav. anatomiques.	WURTZ.

SECRÉTAIRE DE LA FACULTÉ : M. CH. PUPIN.

Par délibération, en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père et de ma Mère

A mes Parents

A mes Amis

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

MM. LES DOCTEURS

B. ANGER

Professeur agrégé. — Chirurgien de l'hôpital Beaujon
Chevalier de la Légion d'honneur
(Hôpital Beaujon, 1892-93. Chirurgie)

V. HANOT

Professeur agrégé. — Médecin des hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
(Hôpital Saint-Antoine, 1893-94. Médecine)

Professeur LANCEREAUX

Professeur agrégé. — Médecin des hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
(Hôtel-Dieu, 1894. Médecine)

KIRMISSON

Professeur agrégé. — Chirurgien de l'hôpital Trousseau
Chevalier de la Légion d'honneur
(Hospice des Enfants-Assistés. Externat, 1895-96)

W. GETTINGER

Médecin de l'hôpital Broussais
(Maison municipale de santé. Externat, 1896-97)

F. WIDAL

Professeur agrégé. — Médecin de la Maison municipale
de Santé. — (Externat 1896-1897).

A. JOSIAS

Médecin de l'hôpital Trousseau
Chevalier de la Légion d'honneur
(Externat, 1897)

Professeur TARNIER

Commandeur de la Légion d'honneur
Professeur de clinique obstétricale
(Clinique d'Assas, 1897)

Monsieur le Docteur DREYFUS-BRISAC, médecin de l'hôpital Lariboisière, a bien voulu nous recevoir dans son service à la fin de nos études médicales, et, après nous avoir guidé dans le choix de ce travail, ne nous a pas ménagé ses conseils, qui nous ont permis de le mener à bonne fin. Nous sommes heureux de lui apporter ici l'assurance de notre entière gratitude.

Que Monsieur le Professeur G. POUCHET nous permette de le remercier ici du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse ; nous lui sommes également reconnaissant du bon accueil qu'il nous a fait et des bons conseils qu'il a bien voulu nous donner.

INTRODUCTION

Sydenham disait que « sans l'opium la médecine serait une science chancelante et boiteuse » ; ce que disait il y a deux siècles l'Hippocrate anglais pourrait s'appliquer aujourd'hui à la quinine et à ses composés.

En effet, il n'est pas une maladie contre laquelle l'on n'ait fait usage de cet extrait de l'écorce du Pérou ; il faut même le reconnaître l'engouement a été tel que, sans vouloir chercher quelle pouvait être l'action de ces sels, l'empirisme a le plus souvent guidé, au début du moins, la main des médecins qui ont, par ce moyen, attaqué les maladies les plus diverses. Chose remarquable, tous comptent des succès, mais plus encore peut-être des insuccès.

A l'heure actuelle, où la thérapeutique a quitté la voie de l'empirisme, qu'elle avait suivie si longtemps, et s'appuie sur les données certaines de l'expérimentation, la connaissance des effets physiologiques des médicaments en a réglementé l'emploi d'une manière sûre, et fait que certains produits, très

en vogue pendant longtemps, sont tombés dans l'oubli, alors que d'autres, délaissés en partie, ont recouvré, grâce à elle, la place qu'ils devaient occuper ; c'est le cas pour les sels de quinine qui semblaient devoir, il y a quelque temps, se contenter de l'humble rôle de spécifiques des affections paludéennes, après avoir joui d'une vogue universelle. Depuis quelques années une connaissance approfondie des effets physiologiques de ces sels sur les différents systèmes de l'économie a amené certains praticiens à en tirer tout le parti possible, et à rendre à ce précieux médicament la place qu'il doit avoir dans la thérapeutique.

Nous avons eu la bonne fortune, à la fin de nos études médicales, de suivre le service de M. le Docteur Dreyfus-Brisac qui, depuis longtemps déjà, basant son action thérapeutique sur l'étude des effets physiologiques des médicaments, emploie les sels de quinine dans un grand nombre d'affections où l'élément congestion joue un rôle prépondérant. Frappé des bons résultats obtenus par cette médication, et encouragé par les conseils de notre maître, nous avons pensé à en faire le sujet de notre thèse inaugurale.



Division

Désirant étudier les applications cliniques des propriétés vaso-motrices des sels de quinine, nous diviserons notre sujet en trois parties.

Dans la première partie, nous étudierons rapidement la quinine, son origine, ses propriétés physiques et chimiques, ses préparations les plus usuelles et leur valeur respective.

Dans la seconde partie, nous passerons en revue les différents travaux qui établissent les propriétés vaso-motrices des sels de quinine ; nous citerons des expériences dans lesquelles le but cherché a été la démonstration de ces propriétés vaso-motrices et d'autres dans lesquelles sont seulement signalées des modifications dans la pression intra-vasculaire et le rythme du pouls.

L'état de la pression sanguine et du pouls nous semblent, en effet, pouvoir être influencés dans une certaine mesure par l'état de constriction ou de dilatation du système vasculaire ; c'est pourquoi nous avons cru devoir rapporter ici ces faits qui, au premier abord, peuvent paraître étrangers à notre sujet.

Il nous restera, dans la troisième partie, à conclure des effets physiologiques connus à leur application clinique et à appuyer ces conclusions au moyen de quelques observations.

La quinine et ses sels. — Propriétés physiques

La quinine, découverte en 1820, par Pelletier et Caventou, est extraite de l'écorce du tronc et des rameaux des différents arbres du genre *Cinchona*, famille des rubiacées, arbres originaires de l'Amérique du Sud.

On divise les quinquinas en trois groupes, gris, jaunes et rouges ; cette division est basée sur la couleur de l'écorce ; ce sont les quinquinas jaunes qui renferment le plus de quinine.

La composition centésimale et la formule de la quinine ont été établies à la suite des travaux de Liebig, Regnault et Strecker.

La quinine est une substance blanche, amorphe quand elle est anhydre ; elle est soluble seulement dans 2024 parties d'eau ; la quinine hydratée du codex contenant trois molécules d'eau cristallise en fines aiguilles solubles dans 1670 parties d'eau. Elle forme des sels bien cristallisés en jouant le rôle d'une base diacide, c'est-à-dire qu'il faut deux molécules d'un acide monobasique pour former des sels neutres ; elle forme des sels basiques et des sels neutres dont les principaux sont : Les sulfates neutre et basique, les chlorhydrates neutre et basique, le chlorhydro-sulfate, les bromhydrates neutre et basique, le valé-

rianate, les sulfovinat, lactate, tannate, ferro-citrate, borate, salicylate, etc.

Tous ces sels ont les mêmes propriétés physiologiques que le sulfate, le plus anciennement connu et le plus employé ; il n'y aurait donc pas de raison d'employer plutôt l'un que l'autre s'ils ne différaient pas par leur teneur en quinine et leur degré de solubilité.

Voici à ce sujet le tableau que l'on trouve dans le Bulletin de la société de thérapeutique de 1895 et que nous croyons utile de reproduire.

Le sulfate basique contient.....	74.31	de quinine p. 100
Le sulfate neutre contient.....	59.12	—
Le bromhydrate basique contient.	76.60	—
Le bromhydrate neutre contient..	60.00	—
Le chlorhydrate basique contient.	81.71	—
Le chlorhydrate neutre contient..	81.61	—

Voici d'autre part le degré de solubilité des différents sels, publié dans le même bulletin.

Le sulfate basique se dissout dans.....	581	parties d'eau à 15°
Le sulfate neutre se dissout dans.....	11	—
Le bromhydrate basique se dissout dans.	45	—
Le bromhydrate neutre se dissout dans.	6.33	—
Le chlorhydrate basique se dissout dans.	20.73	—
Le chlorhydrate neutre se dissout dans.	0.66	—

Les autres sels de quinine contiennent moins de principe actif, sont moins solubles et beaucoup moins usités. L'addition d'antipyrine augmente de beaucoup la solubilité des sels de quinine.

Le courant d'opinion actuel au sujet de l'administration des sels de quinine est : le chlorhydrate basique pour l'ingestion, le chlorhydrate neutre pour les injections hypodermiques ; mais en réalité pour l'ingestion le meilleur sel est celui qui est le mieux toléré et la plus grande partie des praticiens reste fidèle au sulfate.



Effets physiologiques des sels de quinine sur le système circulatoire.

Lorsque, en 1820, la quinine fut découverte et que l'on connut ses propriétés fébrifuges, son usage se répandit très rapidement et de nombreux expérimentateurs ne tardèrent pas à rechercher quel pouvait être le mode d'action de ce médicament; ce furent d'abord les cliniciens qui observèrent ses effets sur leurs malades et tentèrent quelques expériences sur l'homme sain et sur les animaux, expériences peu précises que plus tard devaient reprendre de nombreux physiologistes.

Nous allons étudier, dans cette partie de notre travail et en suivant l'ordre chronologique, les résultats fournis par ces observations cliniques et ces expériences de laboratoire.

Giacomini le premier étudie les propriétés de la quinine de 1826 à 1829.

Il prend du sulfate de quinine pendant quarante-six jours, et consomme plus de 60 grammes de ce sel; les doses quotidiennes varient entre 0 gr. 50 et 4 grammes. Il observe que pendant les jours où les doses s'étaient élevées à 4 grammes, son poulx avait subi une diminution de 8 à 10 pulsations par minute.

Il fait également des expériences sur des lapins, mais a le tort de préparer sa solution de sulfate de quinine avec de l'alcool ou de l'eau de laurier-cerise, substances capables de fausser les résultats de l'observation ; il ne donne d'ailleurs aucun renseignement sur l'état du cœur et de la circulation des animaux en expérience. La conclusion de ses travaux est que la quinine et ses sels sont de puissants hyposthénisants du système cardio-vasculaire.

Magendie, en 1829, injecte à des chiens des quantités de sulfate de quinine variant de 2 à 10 grains soit 0 gr. 10 à 0 gr. 50 centigrammes et leur fait absorber par la voie stomacale des doses plus considérables qu'il ne spécifie pas ; il dit n'avoir rien observé d'appréciable, d'où il conclut que l'on peut donner la quinine à doses élevées sans aucun inconvénient.

En 1829 également, *Duval* et *Béraudi* absorbent eux-mêmes et font prendre à des hommes sains 0 gr. 60 et 1 gramme de sulfate de quinine et constatent une augmentation de la fréquence du pouls (*Annali universali*, novembre 1829).

Mélier expérimentant sur des chiens observe, outre la congestion encéphalique et des lésions congestives du poumon, que dans tous les cas, sans exception, le pouls a présenté une accélération notable (*Mémoire Académie de médecine* 1843).

Piorry, dans son *Traité de médecine pratique*

(1845), dit n'avoir jamais observé d'accélération ni de ralentissement du pouls, à la suite de l'administration de 2 à 4 grammes de sulfate de quinine dans l'apyrexie des fièvres intermittentes.

Briquet, dans son *Traité de thérapeutique du quinquina* et de ses préparations, un des plus volumineux ouvrages parus sur ce sujet, a étudié l'action de la quinine sur des malades de son service et expérimenté sur des animaux.

A des malades atteints de rhumatisme articulaire aigu, il donne le sulfate de quinine à la dose de 1 à 4 grammes en 24 heures, et observe qu'à dose élevée, la circulation est ralentie ; que cette influence est en raison directe de la quantité de sel employée en une fois ; au-dessous d'un gramme, il ne semble pas y avoir d'effet appréciable. Chez un homme sain, un gramme pris en une fois produit une accélération du pouls, qui monte de 75 à 95 pulsations à la minute et qui, deux heures après l'absorption, est à 115 pulsations.

Il étudie les modifications de la force des battements du cœur en injectant dans la veine jugulaire externe d'un chien des doses variant de 0 gr. 50 à 2 grammes, et conclut que la diminution de la pression sanguine est proportionnelle aux quantités injectées, tandis que la diminution de l'amplitude des oscillations est restée la même avec les différentes doses. Immédiatement après l'injection, la force contractile

du cœur a été graduellement en diminuant d'une manière notable, puis, peu à peu, a repris de l'énergie et s'est relevée sans être néanmoins jamais revenue au degré où elle était avant l'expérience.

Enfin, plus la solution est concentrée, plus elle a d'action ; plus les doses sont étendues et fractionnées, moins l'effet produit est marqué.

Il lui attribue des propriétés sédatives et hyposthénisantes sur le système nerveux et principalement sur la portion du système ganglionnaire qui préside aux fonctions de circulation et de calorification, et sous ce rapport, croit devoir le placer à côté de l'opium et de la digitale dont il semble réunir les vertus stupéfiante et sédative.

Bordier (Bulletin de thérapeutique), a vu le sulfate de quinine augmenter beaucoup l'amplitude du pouls et cela très rapidement.

B. Elson aurait injecté 10 grammes de sulfate de quinine par fractions de 0 gr. 10 centigrammes de demi-heure en demi-heure, sans obtenir aucun changement de la fréquence du pouls devenu seulement plus ample.

Dans sa thèse (Montpellier, 1848), *Favier* rapporte de nombreuses observations faites sur lui-même. Il absorbe de 0 gr. 40 centigr. à 3 gr. 20 de sulfate de quinine en une fois. Le pouls, qui battait 57 pulsations à la minute. tomba à 50, après l'absorption de

0 gr. 80 de ce sel. Avec la dernière dose, 3 gr. 20, le pouls qui était à 45, descendit à 40 pulsations.

Lemaistre, dans sa thèse inaugurale parue en 1850, conclut, avec son maître Andral, que les sels de quinine n'ont aucune influence sur la circulation de l'homme à l'état normal. Pour cet auteur, si quelques observateurs ont regardé le sulfate de quinine comme sédatif de la circulation, c'est qu'ils ont conclu d'un état pathologique à un état physiologique ; c'est que dans les différents cas, il y avait l'élément douleur, qui n'a pas été pris en considération.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, il agit en calmant, en engourdissant la douleur, qui surexcitait le mouvement fébrile, d'où sédation de celui-ci, mais d'une manière secondaire. Dans les cas observés de rhumatisme traité par ce médicament, le pouls n'est jamais descendu au-dessous de la normale.

Mialhe, comme *Giacomini*, en fait un médicament hyposthénisant du système cardio-vasculaire.

Eulenburg, en 1865 (*Archiv. von Reichert und du Bois-Reymond*), constate que les changements les plus remarquables qui se produisent sous l'influence de la quinine dans les fonctions cardiaques, sont la réduction numérique du nombre des systoles et la diminution de force avec dépression constante de la tension artérielle. Pour cet auteur, l'arrêt du cœur

est dû à l'action de la quinine sur la substance musculaire et sur les ganglions auto-moteurs eux-mêmes.

Lewitzky de Casan (Centralblatt, 1869) observe le ralentissement des pulsations avec affaiblissement de la tension sanguine, marquée surtout au début, la tension se relevant ensuite sans jamais reprendre son niveau primitif.

Il attribue la mort à la paralysie du cœur ; le ralentissement des pulsations cardiaques ne tient pas à l'excitation des nerfs vagues, puisque la section préalable de ces deux nerfs ne l'empêche pas de se produire. Il ne tient pas davantage à une paralysie des centres des nerfs accélérateurs cardiaques, puisqu'il n'est pas empêché non plus par la section de la moëlle et des nerfs sympathiques du cou, il est donc dû à l'action des ganglions intra-cardiaques.

Block, en 1870 (Virchow's Archiv. XLVII), constate, par l'expérimentation, que de petites doses de quinine accélèrent le pouls, qu'avec de fortes doses il se ralentit ordinairement ; une dose excessive produit une accélération des battements du cœur et une augmentation de pression (jusqu'à 40 mm), tandis que la température s'abaisse ; il nie, contrairement aux autres expérimentateurs, le constant abaissement de la pression artérielle avec les grandes doses et croit qu'elle diminue seulement quand apparaissent l'affaiblissement des systoles et leur réduction numérique.

Meissner et *Schlokow* ont fait les mêmes remarques.

Collin, en 1872, pense que ce sel agit comme excitant des nerfs qui président à la marche et à la répartition du sang et que, produisant la contraction spasmodique du système vaso-moteur, il entraîne le resserrement et la tendance à la vacuité du système capillaire ; il en résulte des conditions opposées à celles qui constituent la fièvre : diminution de la circulation périphérique, diminution de la quantité de sang dans les organes riches en capillaires.

Gubler, en 1874, lui reconnaît une action vaso-constrictive sur les vaso-moteurs et tend à rapprocher ce médicament du froid, des acides, des astringents ; il l'oppose aux agents qui paralysent le grand sympathique et par conséquent les vaso-moteurs causant ainsi l'irritation qui mène à la phlogose. Pour cet auteur, 0 gr. 50 à 1 gramme de quinine produisent le ralentissement du pouls. Il reconnaît, en 1875 (*Gazette hebdomadaire*), les mêmes propriétés au bromhydrate de quinine.

Après avoir étudié les propriétés vaso-constrictives de l'ergot de seigle et de la nicotine, *Vulpian* dans ses « Leçons sur l'appareil vaso-moteur T. II (1875) » dit en parlant du sulfate de quinine : « On a voulu aussi expliquer les effets toxiques et thérapeutiques de la quinine en les rapportant à une influence constrictive plus ou moins généralisée

« que cette substance exercerait sur les vaisseaux par
« l'intermédiaire des nerfs vaso-moteurs. Que d'ima-
« gination dépensée en pure perte ! pourquoi ne pas
« avouer que nous ne savons rien du mécanisme
« véritable de l'action de ce médicament et des rai-
« sons physiologiques de sa merveilleuse efficacité
« contre la périodicité morbide surtout dans le cas
« d'intoxication palustre. » Ce scepticisme du grand
physiologiste français ne serait plus de mise à l'heure
actuelle après les travaux que nous allons passer en
revue et qui jettent sur la question un jour tout
nouveau.

Hammond en 1875 établit expérimentalement
que sous l'influence de la quinine il y a accumula-
tion de sang dans les vaisseaux cérébraux. Ces faits
sont basés sur l'examen du fond de l'œil et de la
membrane du tympan pendant l'action du médica-
ment. Malheureusement le rapport qui existe entre
la congestion des centres et celle de la périphérie
n'est nullement établi et nous savons que l'on peut
observer de la constriction des artères du fond de
l'œil et de la membrane du tympan dans les états
congestifs de l'encéphale et inversement de la dilata-
tion de ces mêmes artères accompagnant l'anémie
du cerveau.

Les effets vaso-dilatateurs des sels de quinine
n'en restent pas moins établis par cette expérience.
Cet auteur a de plus pris la tension dans les artères

cérébrales chez un chien intoxiqué et l'a trouvée plus élevée que normalement.

Schraff (*Stricker's Jahrbuch* 1875) observe d'autre part que l'injection d'une solution de sulfate de quinine produit un abaissement de la tension sanguine, que les nerfs vagues soient coupés ou non. Ce phénomène est de courte durée et peu à peu la tension se relève sans atteindre le chiffre qu'elle marquait avant l'injection. En répétant l'expérience plusieurs fois dans un court espace de temps les phénomènes se reproduisent et la tension tombe très bas et cependant les contractions cardiaques quoique ralenties ont conservé leur force ce qui prouve que la quinine agit sur les vaso-moteurs.

Jérusalimsky la même année obtient avec 0 g. 05 à 0 g. 25 de sulfate de quinine une accélération du pouls avec augmentation de la pression sanguine ; avec des doses plus élevées, 1 gr. et 1 gr. 25, il observe un abaissement considérable de la pression avec diminution du nombre des pulsations précédée d'une légère accélération.

Vincente Chirone publie dans la *Gazette hebdomadaire* de 1875 le résultat de ses expériences faites au Museum d'Histoire Naturelle, expériences corroborées par d'autres faites en 1876 et publiées dans la *Rivista Clinica*.

Il remarque que la quinine abaisse la tension

ariérielle et réduit la force systolique du cœur même avec de petites doses.

Quelle que soit la dose injectée il a toujours observé une vaso-dilatation très manifeste.

Dans sa 6^e expérience, il constate que, chez une grenouille curarisée depuis un quart d'heure, chez laquelle l'excitation du nerf sciatique ne produit aucun changement dans l'état des petits vaisseaux de la membrane interdigitale, l'injection intra-péritonéale de 0 gr. 10 centigrammes de bisulfate de quinine produit au bout de deux minutes une vive hyperémie de la région observée.

Dans ses expériences n^{os} 7, 8 et 1 l'injection de 8 centigrammes de bisulfate produit une augmentation de volume du cœur accompagnée d'une vive rougeur. Dans un cas, où les mensurations du cœur ont été faites il observe que le diamètre qui était de 7^{mm}2 avant l'injection atteint 9^{mm}3 après.

Les expériences précédentes n'ont pas été faites dans le but de constater l'action vaso-motrice du sulfate de quinine ; cette action a été spécialement recherchée et observée dans les expériences suivantes où l'auteur recherche en même temps le mécanisme de l'action de ce sel.

Observation I. — Lapin albinos très fort, circulation peu apparente dans les deux oreilles. Température 38°. Pouls 95. Respiration 78.

A 7 heures trois quarts, injection sous la peau de la région dorsale d'une solution contenant 0 gr. 05 centigr. de bisulfate de quinine.

A 8 heures, l'injection sanguine des deux pavillons est la même qu'avant l'injection.

A 8 heures 1/4, oreilles plus rouges. Température 38°2. Pouls 110. Respiration 46.

A 8 heures 3/4, l'injection persiste, un peu plus accusée. Température 38°5. Respiration 42. Pouls 110.

A 9 heures, la rougeur s'est un peu atténuée, mais est encore très évidente.

10 heures. Les deux oreilles ont repris leur aspect normal.

Observation II. — L'animal en expérience est le même ; après un jour de repos.

8 heures du matin. Pouls 100. Respiration 52. Température 37°8.

8 heures 1/2. Injection, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région dorsale, d'une solution contenant 0 gr. 10 centigr. de bisulfate de quinine.

8 heures 3/4. Hyperémie très manifeste des deux oreilles. Pouls 124. Température 38°6. Respiration 70. L'hyperémie devient de plus en plus nette jusqu'à :

9 heures 1/4 où l'on perçoit très nettement avec le doigt les pulsations de l'artère moyenne de l'oreille. Après quelques minutes l'injection diminue puis augmente de nouveau à 9 heures 1/2 où elle persiste quelque temps puis diminue de nouveau. Température 38°2. Pouls 95. Respiration 65.

A 10 heures l'injection est peu sensible, puis augmente de nouveau de 10 heures 1/2 à 11 heures.

A 11 heures 1/2 les deux oreilles ont repris leur aspect normal.

Une troisième expérience est faite le surlendemain sur le même lapin auquel on injecte 0 gr. 15 c. de bisulfate en une seule fois. A peine cinq minutes après l'injection, l'hyperémie est très marquée dans les deux oreilles, mais on constate qu'elle prédomine dans le système veineux.

Les expériences suivantes sont faites sur des lapins auxquels il coupe successivement la V^{me} paire et le filet auriculaire du sympathique cervical. Les résultats observés sont les mêmes que dans les expériences précédentes.

Les conclusions auxquelles l'auteur est amené par ses recherches sont les suivantes :

1° La quinine détermine un arrêt du cœur en une diastole plus grande que la normale et que la cadavérique ;

2° La quinine agit sur la fibre musculaire cardiaque ;

3° La quinine favorise la diastole de la même manière qu'elle détermine la dilatation des vaisseaux ;

4° La quinine agit sur la fibre musculaire des tuniques vasculaires de telle manière que son action est plus forte là où cet élément abonde le plus ;

5° On peut obtenir une dilatation des vaisseaux même après la paralysie complète des nerfs vaso-constricteurs de manière qu'il faut admettre qu'elle est active dans le vrai sens du mot.

Dupuis (thèse de Paris 1877) étudiant l'action de la quinine sur la force de propulsion du cœur fait une série d'expériences et publie un certain nombre d'observations qui nous paraissent établir nettement l'action du sulfate de quinine sur les vaisseaux ; nous lui en emprunterons trois qui se rattachent plus spécialement à notre sujet.

Observation. — Dans la première expérience il s'agit d'un lapin dont le filet cervical du sympathique gauche est coupé depuis plus d'un an et auquel on injecte successivement une solution contenant 0 gr. 25 de sulfate de quinine, puis une autre contenant 0 gr. 50 de ce sel.

On constate avant l'injection que la différence de température qui existe entre les deux oreilles est peu marquée ; cependant la gauche est certainement plus rouge et plus chaude que la droite.

Le 11 avril à 1 heure 25, injection de 0 gr. 25 de sulfate de quinine sous la peau de la région lombaire.

2 heures 30, l'oreille gauche est plus rouge qu'avant l'injection et l'oreille droite semble un peu plus pâle.

6 heures. La différence de température et de rougeur entre les deux oreilles reste sensible.

Le lendemain, 12 avril, elles ont repris leur aspect pri-

mitif. On injecte alors 0 gr. 50 et l'on observe les mêmes phénomènes.

Observation. — Le 14 avril l'expérience est répétée chez un autre lapin dont le filet cervical du sympathique est coupé immédiatement avant l'injection.

3 heures 45. Section du filet cervical du sympathique du côté droit.

4 heures. L'oreille droite est plus rouge et plus chaude que la gauche.

4 heures 30. Injection de 0 gr. 50 de sulfate de quinine.

4 heures 45. La différence de température et de rougeur est plus marquée et non seulement l'oreille droite est devenue plus rouge, mais la gauche est plus pâle.

Observation. — Enfin le 16 avril, chez ce même lapin dont l'oreille droite est restée plus rouge et plus chaude que la gauche, on fait une nouvelle injection contenant plus de sel que les précédentes.

A 4 heures injection sous-cutanée de 0 gr. 75 centigrammes de sulfate de quinine.

Presque immédiatement l'oreille droite pâlit puis redevient plus rouge et enfin après certaines fluctuations reste plus pâle qu'avant la section du sympathique.

Du côté sain la rougeur augmente pendant quelque temps puis après plusieurs alternatives de rougeur et de pâleur reprend son aspect primitif.

A 6 heures, c'est-à-dire deux heures après l'injection, les deux oreilles présentent la même vascularisation.

Ces faits, dit l'auteur, démontrent qu'à la dose de 25 et de 50 centigrammes, doses non toxiques pour l'animal en expérience, il y a augmentation de la force de propulsion du cœur car il y a afflux plus considérable de sang dans les vaisseaux paralysés ; mais avec des doses toxiques les phénomènes changent, la quantité du sang diminue dans le calibre des vaisseaux paralysés par la section du grand sympathique et par conséquent le cœur ne conserve plus à ce moment sa force de propulsion normale.

Dans toutes ses expériences Dupuis a constaté que l'effet constant de la quinine sur le cœur est une accélération du rythme.

La même année *Stienon* publie dans la *Gazetta Medica di Padova* le résultat de ses recherches et conclut que selon la dose la quinine excite la constriction ou la dilatation des vaisseaux. Nous n'avons malheureusement pas pu nous procurer ce travail qui jette un grand jour sur la question.

Antonio Curci (*Lo Sperimentale* 1877) émet l'idée que la dilatation des vaisseaux produite par la quinine est passive et due à l'augmentation de pression hydraulique résultant de l'excitation du cœur par les petites doses. A dose plus forte on observerait une légère contraction cardiaque et artérielle par laquelle la pression artérielle est diminuée et la pression veineuse augmentée.

Nous arrivons à un des travaux les plus com-

plets et les plus intéressants ayant trait à l'action du sulfate de quinine sur le cœur et les vaisseaux ; nous voulons parler du travail de *Guido Cavazzani* paru en décembre 1878 dans les *Annali universali di medicina e chirurgia* ; nous ne citerons ici que les observations relatives à l'action sur les capillaires en ayant soin de leur conserver leur numéro et l'ordre qu'elles occupent dans le travail de l'éminent physiologiste.

Observation V. — Belle grenouille, très vive ; sur la deuxième membrane interdigitale on voit dans le champ du microscope trois vaisseaux artériels, l'un du diamètre de 3 globules sanguins, les deux autres du diamètre de 2 globules. Le cours du sang est rapide et l'on a de la peine à distinguer le contour des globules. Après 45 minutes d'observation on injecte sous la peau du dos, du côté opposé à l'observation, 6 gouttes d'une solution de quinine ; il est 2 h. 45.

3 h. Le mouvement du sang est ralenti ; les 3 vaisseaux admettent seulement un seul globule. Dans le plus grand les globules sont peu distants de la paroi, dans les deux autres ils la rasent. On remarque une sorte de dentelure de la paroi vasculaire. La constriction n'est pas uniforme, ici très nette, là elle l'est moins.

3 h. 4. Les globules se meuvent à peine dans les vaisseaux rétrécis. On constate encore la déformation des parois.

3 h. 23. Constriction très nette, circulation très ralentie, les globules s'allongent et sont semblables à de petits bâtons ou à des fragments de mercure d'une tige barométrique.

que. Aux points les moins rétrécis ils tendent à prendre leur forme primitive.

4 h. 15. La constriction persiste avec les mêmes caractères, circulation suspendue.

10 h. 30. Le thorax est ouvert, le cœur est contracté en systole. Quelques rudiments de systole auriculaire suite de la contraction fibrillaire du ventricule.

Observation VI. — Mâle très vigoureux, moyenne taille. Dans la membrane interdigitale beaucoup de capillaires, circulation lente et souvent oscillante et rétrograde. Après 20 minutes, le courant sanguin prend une grande vitesse, les capillaires ont deux fois le diamètre d'un globule rouge, les leucocytes rasant les parois des vaisseaux, les hématies sont d'un rose intense. Après une demi-heure, rien n'est changé; même en piquant l'autre artère le diamètre des vaisseaux ne change pas, on constate cependant un peu de désordre dans le courant circulatoire.

1 h. 50. — Injection de 3 gouttes de la solution de quinine sous la peau du dos.

2 h. — Quelques capillaires se rétrécissent considérablement; dans les autres vaisseaux le courant est rapide, le diamètre est diminué de $\frac{1}{3}$; les capillaires veineux principalement présentent des étranglements qui rappellent ce que l'on observe sur les racines d'ipéca; les globules s'arrêtent au niveau des étranglements et s'accumulent au dessus; les leucocytes rasant la paroi et diminuent de volume jusqu'à ce qu'ils aient franchi l'étranglement; hématies, couleur feuille morte.

2 h. 10. — Vaisseaux rétrécis.

2 h. 20. — Les étranglements s'élargissent, les vaisseaux admettent les globules mais allongés, diamètres $3/4$ à $1\ 1/4$ globule.

2 h. 30. — Capillaires du diamètre de 1 à $1\ 1/2$ globule, circulation rapide.

2 h. 34. — Nouvelle injection de 4 gouttes de la solution de quinine; désordre momentané de la circulation, ralentissement, rétrogradation.

2 h. 40. — Profonde dentelure de la paroi vasculaire, ralentissement de la circulation.

2 h. 50. — Circulation régulière, ralentie dans les capillaires.

3 h. — Mouvement rétrograde du sang; beaucoup de leucocytes sont accolés aux parois, diamètres $3/4$, 1 globule.

3 h. 15. — Même état.

3 h. 30. — Circulation lente, capillaires vides, diamètre $2/3$ globule.

3 h. 45. — Même état.

4 heures. — Circulation très lente, les hématies se meuvent à peine.

4 h. 30. — Même état.

5 heures. — Tout mouvement du sang est arrêté, diamètre $1/2$ globule.

10 h. — Suspension de la circulation périphérique, plus de sang dans les vaisseaux; rares mouvements respiratoires.

Le cœur est arrêté en demi-systole.

Observation VII.—Femelle médiocre, peu vive. Dans la membrane interdigitale artère de 5 hématies de diamètre

se divisant en 4 capillaires de $1\frac{3}{4}$ à 2 diamètres; une veine de 7 diamètres recevant de nombreux affluents. Après une demi heure d'observation, circulation rapide à renforcement rythmique.

5 h. Injection de 3 gouttes de solution de quinine. Toute la circulation s'arrête, hésite ; les vaisseaux se rétrécissent un peu.

5 h. 10, la lumière des vaisseaux se réduit davantage ; les globules s'allongent ; diamètres $\frac{3}{4}$ globule. Dentelures, spécialement sur les rameaux veineux.

5 h. 20. Diamètres $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$ globule ; les hématies s'appliquent à l'embouchure des capillaires sans pouvoir y pénétrer ; la constriction se remarque surtout dans le système veineux ; le courant est plus rapide dans les gros vaisseaux, dans la veine les globules vont à la dérive.

5 h. 30, le courant se conserve rapide.

5 h. 45, même état.

6 h., les capillaires deviennent plus larges : $\frac{2}{3}$, $\frac{4}{5}$, 1 diamètre ; l'artère a $2\frac{1}{2}$ diamètres; la veine, 5 diamètres, ne conserve que peu de constriction ; le courant est plus actif et plus apparent dans la veine.

L'observation s'arrête.

Observation VIII. — Femelle énorme, assez vive.

Dans la langue on observe de nombreux capillaires assez longs et flexueux mais réguliers, du diamètre de $1\frac{1}{2}$ hématies. Une artériole se ramifiant, du diamètre de 2 hématies, le courant circulatoire est rapide, les hématies couleur rose pâle.

3 h. 50, après $\frac{1}{2}$ heure d'observation on injecte sous

la peau de la cuisse 5 gouttes de la solution de quinine.
Convulsions généralisées.

4 heures. Les petits vaisseaux sont tous rétrécis, le courant est ralenti, les hématies couleur feuille morte.

4 h. 15, les hématies courent accolées mais se séparent et s'allongent en traversant les étranglements.

4 h. 30. Mêmes phénomènes plus accentués.

5 h. 50. Constriction généralisée, les artères ne surpassent pas le diamètre des capillaires, l'un des capillaires a à peine $\frac{3}{4}$ diamètre.

12 h. Même état. Les globules courent isolés en suivant la paroi vasculaire ; courant uniforme, continu mais un peu lent. L'observation cesse.

Observation IX. — Grenouille petite mais très vive ; à la patte de très nombreux vaisseaux, artères, veines et capillaires ; le plus petit a $1 \frac{1}{4}$ diamètres ; circulation rapide.

1 h. 15. Après 45 minutes d'observation injection de 9 gouttes de la solution de quinine : convulsions, constriction des vaisseaux, arrêt de la circulation ; les vaisseaux de 5 hématies sont réduits à 1 diamètre.

2 h. Circulation hésitante à peine perceptible.

2 h. 6. Les vaisseaux se resserrent énormément, beaucoup de capillaires sont oblitérés, l'artériole de 5 diamètres est réduite à $\frac{1}{2}$ diamètre.

2 h. 38. Vaisseaux tout à fait vides.

Après 4 heures la grenouille est ouverte, on voit le cœur presque vide, pâle ; congestion déclive, congestion abdominale.

L'auteur conclut de ses recherches que :

1° Avec des doses légères comme élevées, le sulfate de quinine mis au contact des tissus dépouillés d'épiderme produit un ralentissement des mouvements du cœur au point de les faire diminuer de moitié (obs. 1, 2, 3).

2° L'action de la quinine sur le cœur n'est pas bien nette. Toutefois la fibre cardiaque se contracte énergiquement, le muscle pâlit tout-à-fait, la cavité se vide complètement et le cœur s'arrête le plus souvent en systole (obs. 1, 4, 5).

3° Toutefois le courant du sang se ralentit avec une dose élevée.

4° La diastole ventriculaire s'effectue lentement et les oreillettes chassent lentement le peu de sang qui tarde à leur arriver.

5° La quinine possède une action vaso-constrictive énergique sur les petits vaisseaux, artères, veines et capillaires, laquelle est en rapport avec la quantité de sel employée (obs. 5, 6, 7, 8, 9).

6° La constriction qui est due même à l'action de doses très faibles peut disparaître en un temps très court. Des doses plus élevées produisent une notable constriction plus nette et plus durable qui peut amener les dimensions du vaisseau au $\frac{1}{3}$ de son diamètre primitif (obs. 9).

7° La circulation des globules est interrompue

dans les capillaires mais rien ne prouve que le sérum ne circule pas pendant ce temps.

8° A dose modérée la quinine peut affecter la circulation périphérique (obs. 6, 7), à dose plus élevée elle peut l'intercepter, à cause de la sténose des vaisseaux terminaux.

9° *A priori*, on peut déduire que la quinine à dose légère peut devenir utile pour stimuler la circulation périphérique par retrécissement de la lumière vasculaire, en restant indifférente sur le dynamisme cardiaque.

11° A dose élevée elle peut être utile dans les fluxions pour modifier la parésie vaso-motrice, ou la dilatation active selon Schriff, et effaçant en conséquence l'importance de l'élément hydraulique dans un tel processus.

Il critique ensuite les résultats obtenus par Vincente Chirone et lui reproche d'injecter chez une grenouille 8 centigrammes alors que lui injecte au plus 15 milligrammes.

Il se demande si les résultats obtenus ne doivent pas être attribués à la grande quantité d'acide nécessaire pour dissoudre le sel et au délabrement produit par la grande quantité de liquide nécessaire à l'injection. Nous n'avons pas pu étudier faute de documents les nouvelles expériences de Vincente Chirone parues en 1876 dans la *Rivista clinica*.

L'année suivante (janvier 1879), Cavazzany-

Guido publie dans le même journal les résultats qu'il a obtenus en associant différents corps doués de propriétés à peu près identiques et à ce propos reprend l'étude de la quinine et de ses effets vaso-moteurs. Nous ne donnerons pas ses observations in-extenso mais il nous semble intéressant d'en consigner ici le résultat sous forme de tableaux.

Dans le premier nous mentionnerons les observations où la quinine a été injectée en premier lieu.

DIAMÈTRE DU VAISSEAU

N° de l'observation	Dose en gouttes	Avant l'injection	Après l'injection
14	6	1 1/2	9/10
15	5	1 1/2	7/10
21	10	1 1/2	9/10
22	5	1 1/2	4/10

Dans le deuxième tableau, la quinine a été injectée après une autre substance, atropine dans l'observation 16, digitaline dans les deux autres.

DIAMÈTRES DU VAISSEAU

N° de l'observation	Dose en gouttes	Avant l'injection	Après l'injection
16	5	7/10, 11/4	7/10 1
23	10	2 — 11/4	1 — 5/10
24	5	2 1/4	1 1/2

Nous voyons donc que les résultats obtenus concordent absolument avec ceux dans lesquels la quinine a été employée seule.

En 1881, *Kirchner* (Berliner Klinische Wochenschrift) étudie sur des cobayes la lésion qui produit les troubles bien connus sur le sens de l'ouïe éprouvés après l'ingestion de sulfate de quinine à haute dose ; il reconnaît que la quinine à dose assez forte produit dans la cavité du tympan et dans le labyrinthe un état congestif qui peut aboutir à l'hémorrhagie. Avec *Weber-Liel* et *Rosa* il incline à mettre ces modifications vasculaires sur le compte d'une paralysie vasomotrice qui entraîne la stase avec exsudation du sang dans les différents tissus de l'appareil auditif.

En 1882 trois auteurs allemands signalent le résultat d'observations faites au cours d'accidents dûs au sulfate de quinine (*Archiv für Augenheilkunde*).

Chez une femme qui, à la suite d'un avortement, a pris 4 grammes de sulfate de quinine en 3 jours et est devenue sourde et aveugle, *Grüning* constate que les pupilles sont dilatées au maximum, que la papille est très pâle et que les vaisseaux du fond de l'œil, artères et veines, sont si retrécis que l'on a de la peine à les voir.

Michel et *Knapps* observent les mêmes phénomènes le premier chez un, le second chez trois

malades qui présentent de la surdité et de la cécité après absorption de sulfate de quinine.

En 1883, *Germain Sée* (Académie des Sciences) et *Bochefontaine* (Société de biologie), disent que les premiers effets de la quinine sont l'accélération du pouls accompagnée d'une augmentation notable de la pression intra-carotidienne pouvant aller à 7 et 8 centimètres de mercure ; ces phénomènes durent plus d'une demi heure quand la quinine a été absorbée par la voie stomacale puis la pression revient à son niveau primitif et le pouls cesse d'être accéléré ; ensuite la pression s'abaisse jusqu'à descendre de 14 et 15 centimètres Hg, pression normale) à 4 centimètres Hg. On observe, pendant tout ce temps, la conservation parfaite de la régularité et de l'énergie contractile cardiaques. Tous ces résultats sont consignés dans la thèse de Bochefontaine, (Paris 1883).

La même année, paraît la thèse de *Soulier* qui relate ses nombreuses expériences faites sur des chiens et dans lesquelles il constate après absorption stomacale une augmentation constante de la pression sanguine due probablement d'après lui à l'excitation des terminaisons sensibles du pneumogastrique dans la muqueuse de l'estomac ; on ne peut dit-il, attribuer pareil résultat à des absorptions partielles car on n'observe rien de semblable après injection intra-veineuse de 5 centigrammes de sulfate de quinine.

Il fait ensuite de nouvelles expériences dans les-

quelles il injecte à des chiens par voie veineuse 2 grammes de sulfate de quinine dissous dans 200 grammes d'eau acidulée avec 7 gouttes d'acide sulfurique. Il injecte à la fois 9 centigrammes de substance active.

Après la première injection, la pression qui était de 92 m/m monte à 94 m/m . Deux nouvelles injections faites coup sur coup la font tomber à 52 m/m .

Après un repos de 5 minutes nouvelle injection; la pression qui était de 99 m/m monte à 124 m/m ; une autre injection faite de suite la fait tomber à 86 m/m , avec une autre elle descend à 76 m/m . Après un quart de minute elle remonte à 106 m/m .

On fait alors de nouvelles injections au nombre de 13 et la pression tombe successivement à 86, 75, 50, 30 et 16 m/m , le poulx bat alors 34 pulsations au $\frac{1}{4}$ de minute. — En résumé on voit après chaque injection survenir une faible élévation de la pression avec accélération du poulx; à ces phénomènes font suite l'abaissement de la pression et le ralentissement du poulx.

Le sulfate de quinine a donc pour effet définitif un abaissement notable de la tension sanguine et le ralentissement du poulx précédés d'une élévation de la pression et d'une accélération des pulsations cardiaques.

Soulier attribue l'augmentation de pression ob-

servée, après l'injection veineuse à l'excitation de l'endocarde par le sulfate de quinine.

Simon, dans sa thèse de 1883 rapporte le résultat des expériences faites au laboratoire de physiologie en collaboration avec Laborde ; il étudie dans ce travail, l'action de sulfate de quinine sur la circulation chez différents animaux à sang chaud et à sang froid. Chez un lapin du poids de 2 k. 500 il injecte sous la peau des cuisses de 0 g. 75 à 1 gramme de sulfate de quinine en doses variant de 0 g. 25 à 0 gr. 50 répétées de quart d'heure en quart d'heure.

Dans une première phase, dix minutes après la première injection, la force d'expansion du cœur s'accroît d'une façon progressive, si bien que la ligne d'ascension du graphique qui traduit cette impulsion acquiert une étendue et une amplitude doubles et même plus que doubles de celles du tracé initial et normal. Cet accroissement de l'impulsion systolique coïncide avec une diminution sensible et à peu près proportionnelle de la fréquence des battements et une certaine régularisation de ces battements qui, chez l'animal en expérience, sont d'habitude très tumultueux. Si l'on suspend l'action du produit en cessant les injections, le cœur revient à son rythme et à son amplitude normaux ; mais, si l'on répète l'injection après, au moment passager d'accroissement de l'impulsion et par conséquent de l'amplitude de la courbe graphique, les modifications qui

se produisent et qui dominent portent essentiellement sur le rythme des contractions du cœur et produisent des irrégularités telles qu'on assiste à l'incoordination, à l'ataxie motrice les plus complètes. On constate, en même temps, une augmentation rapide précipitée des contractions cardiaques avec diminution proportionnelle de leur hauteur ; si l'on ajoute à cela les intermittences qui vont en augmentant, l'épuisement progressif de la force impulsive qui finit par n'être plus représentée sur le tracé que par une sorte de tremblement myocardique contrastant avec les courbes plus ou moins étendues et irrégulières de l'angoisse respiratoire, on aura une idée à peu près complète du tableau de cette deuxième période caractérisée par l'asphyxie, l'ataxie et l'épuisement du muscle cardiaque.

Une autre expérience, faite sur un chien de 13 kilogr. auquel il injecte un gramme de sulfate de quinine, donne des résultats absolument concordants.

Chez les batraciens auquel il injecte 15 centigrammes de sulfate de quinine, on observe une augmentation de l'amplitude, puis, bientôt la chute de l'impulsion avec intermittences de plus en plus prolongées aboutissant à l'arrêt du cœur.

En 1886, *Pekelharing* (Ueber die Diapedese der farblosen Blutkörperchen bei der Entzündung), dans un travail sur l'influence de différentes substances

sur la diapédèse des leucocytes, paru dans les Archives de Virchow, après avoir cité les opinions de différents expérimentateurs, nous donne les résultats d'un certain nombre d'expériences faites avec des sels de quinine, résultats dans lesquels nous trouvons un certain nombre d'observations en faveur de la thèse que nous soutenons.

Scharrenbroich voit, à la suite d'une injection de quinine, la circulation toujours ralentie. Dans ses observations XXI et XXII, cependant, où la solution est appliquée sur le mésentère mis à nu, il constate une accélération considérable.

Martin dit que la quinine a une action paralysante sur la dilatation des vaisseaux.

Zahn, dans deux observations, a vu, à la suite d'application locale de quinine sur le mésentère, un rétrécissement. Dans un cas, le diamètre de la lumière d'une veine qui était de 0 ^m/_m 140, devient de 0 ^m/_m 112; dans le second cas, il passe de 0 ^m/_m 180 à 0 ^m/_m 136.

Kerner constate que les petites doses de quinine accélèrent plutôt la circulation dans le mésentère des grenouilles.

Appert, à la suite de l'irrigation du mésentère, remarque une accélération assez considérable de la circulation avec dilatation des artères et des veines; l'absorption à haute dose amène un ralentissement considérable de la circulation et, à petite dose, une diminution légère de la rapidité du courant sanguin

accompagné d'un rétrécissement modéré des vaisseaux. Il admet également que la quinine empêche la migration des globules blancs, mais sans produire de changement de forme chez les leucocytes intra-vasculaires.

Pekelharing avec une dose peu forte obtient le ralentissement de la circulation qu'il attribue à la faiblesse du cœur ; il observe également la dilatation des veines et explique ce phénomène par un trouble dans la force de propulsion du myocarde, il a vu rarement le rétrécissement des artères et des veines ; dans la plupart des cas les veines se dilataient ou restaient indifférentes, les leucocytes étaient arrêtés dans leur migration. A dose élevée il constate comme *Appert* l'hypérémie lorsque l'exsudat est peu abondant sur le mésentère ; les artères sont généralement dilatées et les veines retrécies.

Observation I. — Chez une grenouille curarisée le mésentère est mis à nu puis au bout d'un certain temps il est irrigué sans interruption avec une solution contenant 5 0/0 de chlorhydrate de quinine et 5 0/00 de chlorure de sodium.

Observation II. — Cette expérience est faite sur une seconde grenouille dans les mêmes conditions que la première. Dans la seconde expérience on remarque un retré-

cissement de la veine observée, moins considérable que dans la première. Parfois chez certaines grenouilles on observe après une longue irrigation une dilatation des veines très notable mais pas aussi marquée que celle des artères ; les mouvements amiboïdes sont arrêtés.

Une expérience de contrôle faite avec une solution saline de même concentration, mais ne contenant pas de quinine, et dans les mêmes conditions de température ne donne aucun résultat.

Le même auteur fait des expériences sur l'influence des sels de quinine sur l'écoulement de la lymphe chez un chien sur la patte duquel on a produit une vive inflammation par l'immersion dans un bain porté à une température de 57° centigrades.

Dans tous les cas l'injection de chlorhydrate de quinine a produit une diminution instantanée et notable dans la quantité de sérosité écoulée.

L'injection de quinine, dans la veine jugulaire du chien, a produit, dans tous les cas, un abaissement rapide de la pression carotidienne.

Deux ans plus tard, *Disselhorst* (Studien über die Emigration farblosen Zellen aus dem Blute) reprend les mêmes études et arrive à des conclusions à peu près identiques.

Nous ne citerons pas ses observations au long, mais nous n'en prendrons que ce qui convient à notre sujet.

Les expériences sont faites dans les mêmes conditions que celles de Pekelharing.

Observation I. — On peut remarquer la dilatation des veines (au maximum 12 divisions). Cette dilatation n'est pas graduelle et alterne avec de légers retrécissements. L'artère se comporte aussi irrégulièrement et l'on constate une dilatation légère, pas de migration des leucocytes.

Observation II. — Veines dilatées et gorgées de sang, dilatation irrégulière ; l'artère ne laisse voir aucun changement notable.

Observation III. — La dilatation de la veine est dans cette expérience tout à fait considérable (de 27 à 37 divisions) ; celle de l'artère est peu marquée et de courte durée.

Observation IV. — Veines et artères gonflées de sang ; stase dans les plus petites veines et presque tous les capillaires.

Observation V. — Veines très dilatées, gonflées de sang ; artères également dilatées ; circulation rythmique.

En résumé, dit Disselhorst, dans les expériences avec la quinine, on peut constater la plupart du temps une dilatation des veines appréciable et quelquefois procédant graduellement et régulièrement avec dilatation artérielle légère et peu appréciable.

Nous devons également signaler entre ces deux dernières publications le travail de R. B. Wild (The action of quinine and allied substances on contrac-

tile tissue) paru dans le British Medical Journal de 1887 et dans lequel il étudie l'action du sulfate de quinine sur les principaux systèmes de l'économie. Il observe d'abord une contraction des vaisseaux suivie rapidement de la dilatation ; après un contact prolongé avec la paroi du vaisseau, une solution à 1/1000 aurait produit une dilatation qui au bout d'une demi-heure aurait fait place à une contraction du vaisseau. Il conclut de ses expériences que : à petites doses la quinine est stimulante et produit la contraction des muscles lisses et des vaisseaux ; qu'à dose plus élevée elle paralyse complètement la fibre lisse, arrête les mouvements amiboïdes, produit la dilatation des vaisseaux et l'arrêt du cœur en diastole ; à dose massive elle amènerait la contraction des vaisseaux et l'arrêt du cœur en systole.

Il semble difficile au premier abord de tirer des conclusions générales de l'ensemble de ces travaux, car les différents expérimentateurs dont nous avons relaté les conclusions ne se sont pas toujours placés dans les mêmes conditions pour leurs expériences.

Les uns absorbent ou font absorber la quinine par voie stomacale, les autres l'injectent directement dans les vaisseaux ou la font pénétrer dans la circulation par voie sous-cutanée ; de là viennent sans doute les divergences que nous trouvons dans les résultats obtenus, divergences qui tiennent sans

aucun doute à la différence de rapidité de l'absorption dans les différents cas et par conséquent rendent difficile l'appréciation exacte de la quantité de substance active existant dans la circulation au moment de l'observation.

Néanmoins nous concluons avec les auteurs modernes :

1° A faible dose la quinine produit chez l'homme sain et chez les animaux une accélération du pouls avec élévation de la pression sanguine et vaso-contriction.

2° les doses fortes produisent un ralentissement du pouls précédé d'une accélération avec abaissement de la pression sanguine et vaso-dilatation.

3°. Les doses toxiques produisent l'arrêt du cœur en diastole précédé d'un abaissement croissant de la pression sanguine et s'accompagnant de vaso-dilatation considérable.

Nous ne voulons pas terminer ce chapitre sur les effets vaso-moteurs des sels de quinine sans dire quelques mots de leur action sur le système nerveux central, action qui se manifeste par des symptômes qui pour tous les auteurs sont dûs à des phénomènes circulatoires.

Ces effets sont bien différents suivant qu'on les observe chez l'homme malade ou chez l'homme sain ce dernier étant beaucoup plus sensible à l'action de

la quinine que le fébricitant ; il y a d'ailleurs à ce sujet des susceptibilités particulières dont nous ne pouvons tenir compte ici.

Giacomini après avoir pris 0 g.50 de sulfate de quinine éprouve une sensation de bien-être général, il a la tête plus libre, est plus gai, a le travail plus facile ; avec une dose plus forte il éprouve de la somnolence, du trouble dans les idées, des bourdonnements d'oreille, de la surdité. *Hahneman* et *Carthen-ger* signalent les mêmes phénomènes ; le premier remarque en outre une pâleur généralisée et de l'engourdissement des membres. *Favier* expérimentant sur lui-même constate avec une dose de 0 g.40 un certain bien-être, un sommeil moins tenace ; puis avec une forte dose (3 gr.) des bourdonnements d'oreilles, de la somnolence, du vide des idées et la perte de l'appétit ; ces phénomènes disparaissent après la cessation du médicament.

Melier faisant prendre 2 à 3 grammes de sulfate de quinine à des chiens constate après autopsie une congestion intense du cerveau avec dilatation énorme des vaisseaux veineux et artériels.

Schraff et *Hammond* étudiant les troubles de la circulation cérébrale sous l'influence du sulfate de quinine observent une accumulation de sang très grande dans les vaisseaux cérébraux.

Ces phénomènes ont été remarqués par tous les observateurs et de nos jours l'accord est unanime sur

ce point. Avec 0 gram. 25 à 0 gram. 40 on observe généralement des bourdonnements ou des bruissements d'oreilles. Ces effets sont plus constants avec 0 gr. 40 à 0 gr. 80 ; il s'y joint alors de la céphalalgie, de la pesanteur de tête et des vertiges lorsque l'on passe du décubitus dorsal à la station assise ou debout.

Avec 0 gr. 80 à 1 gram. pris en une fois l'ouïe est affaiblie, les pupilles souvent un peu dilatées, les idées sont confuses ; il y a de l'apathie et de la prostration. La démarche est hésitante ; en même temps s'observent des hallucinations de l'ouïe. A la dose de 2 à 4 grammes la démarche est chancelante ; il y a de la surdité et du délire (ivresse quinique) que Gubler attribuait à l'ischémie cérébrale. Ce délire peut se présenter sous deux formes : forme active bruyante, analogue au délire alcoolique, s'accompagnant de rougeur de la face, de chaleur de la peau ; les yeux sont brillants, le patient est très agité, très loquace et pousse des cris incohérents. La seconde forme, forme calme, est caractérisée par de la rêvasserie, de la stupeur et de la prostration.

Dans plusieurs cas où la dose absorbée a été énorme on a vu un collapsus profond succéder à une période de vive agitation.

Ces phénomènes observés quelquefois chez les fébricitants ont besoin pour se produire de doses beaucoup plus élevées que chez l'homme sain.

Nous croyons, avec les différents auteurs, que ces symptômes doivent être attribués à des troubles de la circulation encéphalique.



Mode d'action des sels de quinine

Avant d'aborder l'étude des faits cliniques qui doit former la seconde partie de ce travail il nous reste deux questions à examiner :

La première est de savoir par l'intermédiaire de quel système de l'économie se produisent les phénomènes que nous avons observés.

La seconde que nous pouvons nous poser est de rechercher si dans les expériences qui ont été faites le résultat est bien dû à l'action de la quinine.

Dans le premier cas le débat se borne à savoir si la quinine agit sur les centres encéphaliques, sur les nerfs périphériques ou sur l'élément vasculaire lui-même. Bien que l'on ait observé des phénomènes de vaso-motricité après section de la moëlle cervicale et des sympathiques il est difficile de ne pas admettre une action sur la substance cérébrale et sur le bulbe. En effet, les phénomènes cérébraux observés après l'ingestion de quinine sont bien connus ; d'un autre côté l'action de la quinine sur les centres de la thermogénèse est indiscutable et il serait bien étonnant à notre avis qu'une substance agissant sur ces centres d'une manière aussi remarquable soit sans action

sur les centres vaso-moteurs qui affectent dans le bulbe de si étroits rapports de mitoyenneté avec ces derniers. Pour ce qui est de l'action sur les nerfs périphériques la difficulté est plus difficile à trancher. En effet, si de nombreux observateurs (Vincente Chirone, Dupuis, Wild) ont obtenu des effets vaso-moteurs après section des nerfs moteurs et sensitifs et des nerfs sympathiques ils n'ont pas détruit les petits ganglions sympathiques qui se trouvent dans l'épaisseur des tuniques des vaisseaux et qui peuvent dans une certaine limite servir de centres vaso-moteurs.

La quinine, d'après les expériences de Jolyet, Waldorf et Collin, n'aurait pas d'action sur les nerfs. R. B. Wild a repris ces expériences et arrive aux mêmes conclusions.

Restent les fibres musculaires lisses des parois des vaisseaux.

Doit-on admettre l'action élective de la quinine sur l'élément musculaire, phénomène comparable à l'action de la digitale sur la fibre cardiaque ; c'est là un point difficile à résoudre. Cependant, dans son important travail Vincente Chirone admet dans ses conclusions l'action élective du sulfate de quinine sur la fibre musculaire du cœur et sur les fibres musculaires des tuniques vasculaires. « On peut, dit-il, obtenir la dilatation des vaisseaux même après la para-

« l'ysie complète des nerfs vaso-constricteurs de
« manière qu'il faut admettre qu'elle est active dans
« le vrai sens du mot. »

D'autre part, Jolyet, dans ses expériences, constate l'inexcitabilité du myocarde dans l'intoxication quinique ; ses expériences, de même que celles de R.-B. Wild, faites en mettant le muscle à examiner en contact direct avec une solution de quinine, n'ont pas de valeur, car la quinine est un poison protoplasmique très violent, et il est bien évident que l'on ne peut faire réagir un organe qui est détruit dans ses éléments.

En faveur de l'action sur les muscles et les tuniques vasculaires, on pourrait invoquer l'action, reconnue de tous, du sulfate de quinine sur le muscle utérin.

Quant à la seconde question, « la quinine est-elle la cause efficiente de l'action vaso-motrice », nous nous bornerons à la poser sans penser la résoudre.

Il est en effet bien difficile d'expérimenter avec la quinine, à cause de son faible degré de solubilité dans l'eau ou dans un liquide indifférent. Si des expériences pouvaient être faites avec ce corps, nous savons d'autre part qu'elle ne peut passer dans la circulation qu'à l'état de combinaison acide, avec l'acide carbonique probablement, et nous retrouvons ainsi dans les conditions d'une expérience faite avec

une solution acide, ce qui nous amène à nous demander si les résultats sont dûs à l'action de la quinine ou à celle de l'acide avec laquelle elle est en combinaison ; et dans ce cas la quinine, au lieu d'être un vaso-moteur essentiel comme l'ergot de seigle et l'*hydrastis canadensis*, agirait comme un acide.



Applications thérapeutiques

De l'exposé que nous venons de faire des propriétés vaso-motrices des sels de quinine, il ressort deux faits :

1° Les sels de quinine employés à petite dose produisent la vaso-constriction.

2° Employés à dose plus, élevée, ils produisent la vaso-dilatation.

D'où deux indications bien nettes. Dans le premier cas, ils pourront être employés utilement pour combattre l'hyperémie, la congestion ; dans le second cas pour provoquer cette congestion, cette hyperémie.

L'étude de ces indications formera la seconde partie de notre travail, dans laquelle nous nous efforcerons, au moyen de quelques observations, de prouver l'efficacité de ce médicament.



Indications tirées des propriétés vaso-constrictives.

Dans ce chapitre nous étudierons l'utilité des sels de quinine pour combattre les hyperémies des différents organes, mais nous croyons utile avant d'entreprendre cette étude de dire quelques mots de la congestion. Sans vouloir nous étendre sur des considérations anatomo-pathologiques nous verrons que la congestion est constituée anatomiquement par la dilatation plus ou moins accusée des petits vaisseaux qui sont gorgés de sang avec stase et quelquefois légère diapédèse ; la congestion n'est en un mot que le premier stade de l'inflammation et si nous ouvrons un traité d'anatomie pathologique nous sommes frappé de la fréquence avec laquelle se rencontre cette lésion. Il est en effet peu d'affections médicales qui à un moment quelconque de leur évolution ne s'accompagnent pas de congestion, qu'elle soit la lésion unique, ou qu'elle ne vienne qu'en seconde ligne à titre de complication. C'est certainement dans les affections pulmonaires que cette lésion se rencontre le plus fréquemment ; aussi les étudierons-nous en premier lieu.

Congestions pulmonaires.

1^o Congestion pulmonaire dans les affections des voies respiratoires.

Dans la bronchite aiguë, souvent chez l'enfant, rarement chez l'adulte la congestion s'observe à titre de complication. Dans la broncho-pneumonie, la bronchite capillaire, les poussées congestives sont fréquentes et jouent un rôle considérable ; elles sont généralement très mobiles et de peu de durée.

L'hypérémie pulmonaire est également la règle dans la pneumonie ; elle existe constamment au niveau du foyer pneumonique surtout au début et constitue un des éléments principaux du processus phlegmasique. Elle peut se produire également autour du foyer d'hépatisation et donner lieu à une amplification et une exagération des signes stéthoscopiques. Généralement, dans ce cas la durée de l'affection est plus longue.

La congestion s'observe également dans la pleurésie, au début, avant la formation du liquide, elle siège alors au sommet (Grancher). Dans la tuberculose pulmonaire la scène s'ouvre par une poussée congestive avec hémoptysie. Plus tard, s'observent

des poussées fluxionnaires variables comme siège et comme intensité, donnant lieu aux hémoptysies de la période d'état.

2° Congestion pulmonaire dans les maladies générales.

La congestion pulmonaire s'observe fréquemment au début des affections pyrétiques ; dans la grippe les phénomènes d'hypérémie sont précoces et souvent très accusés ; dans la rougeole et la fièvre typhoïde ils se surajoutent aux signes de bronchite.

Dans la période d'état des pyrexies les accidents pulmonaires sont attribués par la plupart des auteurs à des lésions de broncho-pneumonie avec splénisation plutôt qu'à la simple hyperémie, mais il est deux affections ; le rhumatisme articulaire aigu et l'impaludisme dans lesquelles les accidents pulmonaires paraissent tenir uniquement à la congestion. Bernheim distingue dans le rhumatisme deux variétés, une forme pneumonique et une forme œdémateuse. Dans l'impaludisme, en dehors des pneumonies intercurrentes il existe fréquemment des symptômes de congestion intense avec souffle et râles crépitants apparaissant au moment de l'accès et disparaissant avec lui.

Les agents qui agissent sur le système nerveux peuvent également provoquer des congestions pulmonaires. Ces phénomènes s'observent principalement chez les sujets en état d'ivresse, chez les sur-

menés. Dans les asphyxies, quelle que soit leur origine, on observe de la congestion pulmonaire avec foyers hémorragiques ; il en est de même dans l'auto-intoxication réalisée par le mal de Bright.

L'état constitutionnel désigné sous le nom d'arthritisme considéré par quelques auteurs comme la diathèse congestive par excellence est aussi capable d'engendrer des congestions du pōumon. On décrit ordinairement trois formes à cette sorte de congestion : une forme hémoptoïque se rencontrant surtout chez des sujets jeunes qui font de temps à autre une hémoptysie après laquelle on entend dans la poitrine un foyer de râles fins ; une forme rémittente ou dyspnéique se produisant généralement la nuit et disparaissant le matin après expectoration abondante de crachats filants et spumeux ; la troisième forme, forme latente, ne se manifeste par aucun symptôme, elle est plus fréquente chez les arthritiques déjà âgés chez lesquels l'auscultation laisse entendre, au bas du poumon principalement, des râles fins, râles pour les uns, frottements pour les autres. Sous l'influence du moindre refroidissement ces malades éprouvent de la dyspnée, un léger point de côté et l'on peut alors constater des signes nets de congestion.

Les gouteux étant des arthriques présentent aussi fréquemment des poussées fluxionnaires du côté du poumon et Barié a décrit chez eux des conges-

tions répétées des sommets aboutissant à la tuberculose.

3° Congestion pulmonaire dans les affections des centres nerveux.

La congestion pulmonaire peut succéder à une lésion des centres nerveux, telle qu'une hémorragie, un ramollissement, une tumeur; elle siège du côté de l'hémiplégie et peut s'accompagner de foyers d'apoplexie; elle est évidemment dans ce cas le résultat d'un trouble de l'innervation vaso-motrice. On l'observe également dans la paralysie générale, dans les grands traumatismes cérébraux.

Chez les hystériques, Trousseau, Axenfeld ont signalé des congestions suivies d'hémoptyxies.

4°. Congestions réflexes.

Diverses irritations nerveuses d'origine périphérique peuvent retentir par voie réflexe sur les nerfs vaso-moteurs du poumon et provoquer la congestion. C'est ce que l'on observe dans la colique hépatique, dans les affections gastro-intestinales, dans les lésions de l'appareil utéro-ovarien, dans la dysménorrhée au moment des règles. Il faut rapprocher de ces faits les congestions post-partum.

Il est évident que dans ce cas la médication doit s'attaquer à l'élément causal et l'on voit aussi disparaître rapidement les phénomènes pulmonaires.

5° Congestion idiopathique.

Nous arrivons avec ces maladies à des affections dans lesquelles l'élément congestif est toute la lésion : ce sont la congestion aiguë de Woillez, la spléno-pneumonie de Grancher ou congestion à forme de pleurésie de Queyrat et la congestion paroxystique de Weil.

C'est dans ces affections que le sulfate de quinine nous paraît le plus nettement indiqué, car dans ces cas la seule indication, l'indication formelle est de lutter contre la congestion avec la disparition de laquelle la maladie prendra fin.

6°. Congestions pulmonaires dans les affections du cœur.

Congestions actives dans les cardiopathies artérielles, passives dans les affections valvulaires ; le traitement doit ici s'adresser au cœur et nous croyons que l'on ne peut pas tirer grand bénéfice de l'emploi du sulfate de quinine qui cependant pourra peut-être donner quelques succès dans les hyperémies actives dues aux cardiopathies artérielles.

En résumé nous croyons que les propriétés vasoconstrictives des sels de quinine doivent les faire employer dans toutes les affections pulmonaires dans lesquelles on observe de la congestion active c'est-à-dire, et en première ligne, dans la congestion pulmonaire essentielle, dans la fluxion de poitrine ou

congestion pleuro-pulmonaire, dans la speudo-pneumonie et la congestion paroxystique.

Dans la pneumonie et la pleurésie où les accidents pulmonaires ne se bornent pas à la congestion, bien que cette lésion s'y rencontre toujours, nous croyons que la quinine trouvera son indication surtout au début de leur évolution, car à cette période la congestion est la lésion prédominante et l'on peut espérer en la combattant, sinon arrêter, du moins modifier dans une large mesure l'évolution de la maladie. Dans la pneumonie, employée à la période d'état, cette médication pourra atténuer la congestion péri-pneumonique et faire disparaître les congestions qui se produisent soit dans le poumon atteint, soit dans le poumon sain ; on atténuera ainsi la dyspnée et l'on permettra à l'hématose de se faire sur une plus large surface ; à la période terminale elle activera la disparition de la congestion qui persiste quelquefois longtemps après la résolution.

Cette médication a été employée systématiquement par plusieurs cliniciens et nous allons au moyen d'observations tâcher de montrer les bons résultats que l'on en peut obtenir.

Le Docteur France publie sept observations de pneumonies traitées avec succès par le sulfate de quinine ; ce sont : une pneumonie biliaire chez un homme de 48 ans, une pneumonie simple, une pleuro-

pneumonie au cours d'un rhumatisme articulaire aigu, deux pleuro-pneumonies, l'une chez une femme de 56 ans, l'autre chez une femme de 55 ans, une rechute de pneumonie et une pneumonie antée sur une tuberculose pulmonaire, chez un homme de 34 ans.

Favier, dans sa thèse inaugurale, publie un certain nombre d'observations dont nous extrayons les deux suivantes : « Dans tous les cas où il a employé le sulfate de quinine il n'en a obtenu, dit-il, que de bons effets. »

Observation I

(Thèse de Favier)

Pneumonie droite guérie par le sulfate de quinine.

Le sieur Val..., sergent au 33^e de ligne, entre le 17 décembre à l'hôpital de Boghar. Tempérament lymphatique.

La maladie serait survenue à la suite d'une chute dans l'eau froide.

Le pouls est agité, résistant; la toux est fréquente, expectoration sanguinolente. Matité des deux tiers inférieurs du poumon droit; râles crépitants, pas de respiration à la base. On diagnostique une pneumonie droite.

Le matin, à 9 heures, on ordonne deux grammes de

sulfate de quinine à prendre dans la journée ; le soir, à 3 heures, diminution de la fréquence du pouls, le malade a un peu dormi.

Le lendemain 18, la toux est moins fréquente, les crachats moins sanguinolents, le pouls est régulier, plutôt lent. On entend à l'auscultation des râles crépitants moins intenses avec râles muqueux à grosses bulles. 2 grammes de sulfate de quinine.

Le 19, la toux est excessivement rare, les crachats tout à fait muqueux. On entend quelques râles crépitants et muqueux au niveau de la lésion, le pouls est normal. On cesse l'administration du sulfate de quinine.

Le malade sort guéri le 10^e jour.

Observation II

(Thèse de Favier)

Pleuro-pneumonie guérie par le sulfate de quinine

Le nommé Meyer est pris le 11 novembre de frissons intenses puis d'un point de côté violent au-dessus du mamelon droit. Il entre le 13 à l'hôpital de Boghar présentant de la fièvre et se plaignant d'un point de côté à droite.

On trouve de la matité de tout le côté malade avec râles crépitants et frottements, sibilances à la partie supérieure, les crachats sont sanglants, le pouls à 95.

On fait le diagnostic de pleuro-pneumonie des 2^e3 infé-

rieurs du poumon droit. On ordonne 3 grammes de sulfate de quinine à prendre dans la journée.

Le soir, le pouls est à 80, la toux est moins sèche et moins douloureuse. Le lendemain pouls régulier à 65, plus de point de côté. Râles crépitants plus rares et répandus ça et là. La base du poumon est devenue perméable à l'air, la bronchophonie est à peu près effacée, les crachats ne sont que légèrement teintés de sang. On donne 2 gram. de sulfate de quinine.

Le 15, le malade se plaint de tintements d'oreilles ; la toux est rare, l'expectoration facile et de bonne nature. On cesse le sulfate de quinine.

Le malade sort guéri le 23.

Sept autres malades ont été traités par la saignée et le tartre stibié selon la méthode de Rasori ; un est mort et les autres sont restés à l'hôpital de 20 à 25 jours, tandis que ceux chez lesquels on avait seulement employé la quinine sont sortis après huit à dix jours de séjour à l'hôpital.

Briquet constate les bons résultats obtenus par l'emploi du sulfate de quinine dans les phlegmasies du poumon, il en est de même de Jurgensen et de Soulier qui le considèrent comme spécifique de la fièvre pneumonique.

Gueneau de Mussy l'emploie avec succès dans les hémoptysies alors que les autres médications ont échoué.

Dans la Gazette des Hôpitaux de 1889 Kirchberg rapporte six observations de pneumonies traitées à l'Hôtel Dieu de Nantes par le sulfate de quinine associé à l'ergot de seigle, mais ne conclut pas des résultats de ses observations.

Observation III

(Personnelle)

*Pneumonie du sommet gauche avec congestion
pulmonaire.*

Le nommé Charles M..., âgé de 33 ans, exerçant la profession de serrurier, entre à Lariboisière, salle Lassègue dans le service de M. le Dr Dreyfus-Brisac.

Son père est vivant et bien portant, sa mère est morte de péritonite à l'âge de 46 ans. Un de ses frères est mort bacillaire, une sœur est morte éclamptique, deux autres frères sont bien portants.

Le malade est un homme robuste et bien constitué sans antécédents morbides dans son enfance.

Pneumonie gauche en 1886.

Fièvres palustres au Tonkin en 1887.

Congestion pulmonaire en 1892.

Pas de syphilis, pas d'alcoolisme.

Le 13 Décembre, après s'être exposé à un courant d'air

Cotard

5

froid il est pris de frissons et le soir, d'un point de côté à la base du poumon droit ; il délire un peu la nuit.

Le 14. — Le point de côté est plus violent et s'accompagne de toux avec expectoration de crachats visqueux et teintés de sang.

Le 15 il entre à Lariboisière se plaignant d'un point de côté violent et d'oppression. Température 40°4.

Le 16 au matin même état. La température est de 40°3 ; le pouls est rapide et régulier, il bat 100 à la minute. Le point de côté persiste toujours accompagné de toux et de dyspnée. Les crachats sont abondants, visqueux teintés de quelques filets de sang. Urines rouges contenant un peu d'albumine.

A l'examen du poumon on trouve dans toute la hauteur du poumon droit de la submatité avec diminution du murmure vésiculaire. Au sommet en arrière, on entend quelques râles crépitants et un souffle tubaire très net et peu étendu. On ordonne 1 g. 50 de sulfate de quinine à prendre en trois fois dans la journée. Régime lacté.

La température descend le soir à 39°4.

Le 17. — Le malade est mieux, la respiration est plus libre, il a reposé un peu la nuit ; les crachats sont abondants et présentent les mêmes caractères que la veille ; ils sont cependant un peu moins teintés de sang. Le pouls bat 96.

Les signes stéthoscopiques sont les mêmes, il y a cependant moins de diminution du murmure vésiculaire à la base du poumon qui est un peu plus sonore.

Température 39°7 le matin, 38° le soir. Urines claires. On administre 1 gr. 50 de sulfate de quinine.

Le 18. — Le malade est beaucoup mieux, l'oppression a complètement disparu. Les crachats sont visqueux, adhérent au vase, à peine teintés de sang.

A l'auscultation on trouve un souffle tubaire à la partie supérieure du poumon droit, ce souffle ne s'est pas étendu en largeur ni en hauteur ; à la périphérie quelques râles fins et humides. La respiration a complètement reparu dans les 2/3 inférieurs du poumon, où la sonorité est normale ; le point de côté a disparu.

Température 37°8 le matin, 38° le soir, pouls à 72, fort et régulier, 1 g. 50 de sulfate de quinine.

Le 19 le malade se trouve tout à fait bien et demande à se lever ; la respiration est absolument libre, l'expectoration facile : les crachats ont perdu tout aspect hémorrhagique et sont simplement muqueux et peu aérés. Les signes stéthoscopiques sont les mêmes.

La température est de 37°5 le matin et de 37° le soir ; le pouls à 72.

On donne encore 1 gr. 50 de sulfate de quinine.

Le 20 la température tombe à 36°4 le matin, à 37° le soir. Le malade demande à manger.

Expectoration muqueuse plus aérée que la veille.

Le souffle s'entend encore mais moins net ; nombreux râles de retour, 1 gr. 56 de sulfate de quinine.

Le 21, même état. Température 37°37 ; pouls 64 ; le souffle ne s'entend plus ; on ne perçoit que quelques râles humides peu nombreux. On donne à manger au malade ; suppression de la quinine.

Le 22. La température reste normale, le pouls est bon, plus de signes stéthoscopiques.

Le malade sort le 24 complètement guéri.

Observation IV

(Personnelle)

*Congestion pulmonaire d'origine grippale avec
tuberculose au début.*

Le nommé Albert V..., couché dans le lit n° 24, salle Lasègue, service de M. le Dr Dreyfus-Brisac, à l'hôpital Lariboisière.

Ce malade, âgé de 36 ans, exerce la profession de valet de chambre.

Les antécédents héréditaires sont à peu près nuls. Ses parents sont vivants, le père est atteint de bronchite chronique ; un frère plus jeune se porte bien.

Comme antécédents personnels, on note à partir de l'âge de 30 ans, de fréquentes bronchites à résolution lente.

En 1896, le malade tousse davantage, maigrit et perd l'appétit. En 1897, un médecin pose le diagnostic de tuberculose pulmonaire, diagnostic confirmé par une petite hémoptysie en septembre 1897.

La maladie actuelle a débuté vers le 9 ou 10 décembre. A cette époque, le malade se plaint de courbature, d'embarras gastrique et d'inappétence ; le 12 décembre, il éprouve un point de côté assez intense à la base du poumon gauche, s'accompagnant d'oppression et de toux. Léger mouvement fébrile le soir.

Il entre salle Lasègue le 15 décembre, présentant les

mêmes symptômes. La température vespérale est de 39°5.

Le 16, on constate à la visite du matin que le malade est très abattu ; il accuse une douleur vive dans la région inférieure du poumon gauche, en avant et en arrière ; la toux est fréquente, la dyspnée assez vive, 38 respirations à la minute ; l'expectoration est abondante, muqueuse, peu aérée, avec de rares filets de sang. A l'auscultation, on entend au sommet gauche, en arrière, de nombreux râles fins ; dans la partie inférieure, le poumon est submat et l'on entend aux deux temps un souffle peu intense, à timbre doux et paraissant éloigné de l'oreille ; pas d'égophonie, mais une bronchophonie très nette ; en avant, submatité, diminution du murmure vésiculaire, quelques râles.

La température est de 38°8 le matin, de 39°5 le soir ; le pouls est à 96.

Le 17 l'état est le même ; les crachats ont les mêmes caractères, l'auscultation donne les mêmes résultats. La nuit a été calme mais le malade a peu dormi.

Température 38°6 le matin, 39°4 le soir, pouls 96.

La langue est humide mais saburrale ; l'appétit est nul.

Le 18, l'état reste le même. Le souffle que l'on entendait les jours précédents persiste mais avec un timbre pleurétique très marqué, ce qui, malgré l'absence d'égophonie, fait pratiquer une ponction exploratrice dont le résultat est absolument négatif.

Température 38°7 le matin, 39°6 le soir, pouls 90.

On administre 1 gram. 50 de sulfate de quinine à prendre dans la journée.

Le 19. Le malade est un peu mieux ; les crachats ont

les mêmes caractères ; le souffle persiste en arrière, mais en avant les petits râles ont disparu et le tissu pulmonaire est devenu perméable à la respiration que l'on entend dans toute la hauteur du poumon ; submatité en arrière, sonorité normale en avant. La température est de 37°7 le matin, 38°5 le soir, pouls 74. On donne 1 gram. 50 de sulfate de quinine comme la veille.

Le 20. L'état du malade s'améliore un peu. La dyspnée est moins vive, l'expectoration moins abondante et moins visqueuse ; le souffle a changé de timbre ; il est plus doux et ne s'entend plus que dans une zone très limitée, autour quelques râles fins ; on entend la respiration à la base du poumon qui est sonore.

Température du matin 37°5, le soir 38°2 ; pouls 72. On donne encore 1 gram. 50 de sulfate de quinine à prendre en 3 fois dans la journée.

Le 21 au matin le malade se trouve très bien et réclame de la nourriture ; la dyspnée a totalement disparu ; les crachats sont aérés, peu nombreux.

Le souffle a disparu totalement, on n'entend plus que quelques râles humides. Au sommet gauche la submatité persiste, la respiration est rude, un peu sifflante, la toux fait entendre quelques craquements secs.

La température est de 37° le matin et de 37°6 le soir.

On donne pour la dernière fois 1 gr. 50 de sulfate de quinine. Les jours suivants l'état du malade s'améliore rapidement, l'appétit et les forces renaissent et lorsqu'il sort de l'hôpital le 25 décembre il ne lui reste comme lésion pulmonaire que la localisation bacillaire du sommet gauche.

Observation V

(Personnelle)

Pneumonie du sommet gauche

Le nommé Arthur Gand..., âgé de 21 ans, exerçant la profession de raffineur, entre le 2 février, salle Lasègue à l'hôpital Lariboisière dans le service de M. le Dr Dreyfus-Brisac.

Antécédents héréditaires nuls.

Aucune maladie antérieure ; constitution moyenne.

Le malade est pris le 31 janvier d'un point de côté violent ; le soir grand frisson, fièvre la nuit, céphalée intense.

Le 1^{er} février. — Persistance des mêmes phénomènes avec toux fréquente s'accompagnant d'expectoration visqueuse transparente, de couleur ambrée.

Entrée à l'hôpital le 2 février ; température : 39°, le soir.

Le 3. — Le malade est très oppressé, tousse beaucoup et se plaint d'un point de côté gauche ; il présente de nombreuses vésicules d'herpès sur les deux lèvres et sur le pourtour des orifices du nez ; la langue est humide, saburrale ; le pouls est régulier mais rapide. Expectoration abondante, teintée de sang.

On trouve à l'examen du poumon de la matité dans la moitié supérieure du poumon gauche en arrière avec souffle tubaire entouré de râles crépitants ; on entend en dehors de nombreux râles humides. Rien dans l'autre poumon. On prescrit 1 gr. 50 de sulfate de quinine à prendre en trois fois dans la journée.

Température 39°4 le matin, 40°2 le soir ; pouls 100.

Le 4. — La dyspnée est moins vive, le malade a dormi un peu la nuit, le point de côté a disparu.

Le souffle tubaire persiste mais les râles humides ont disparu. Crachats moins teintés ; quelques-uns purement muqueux.

Température 40°4 le matin, 40°2 le soir ; pouls 100.

On donne 1 gr. 50 de sulfate de quinine comme la veille.

Le 5. — Même état, même signes stéthoscopiques. Crachats muqueux.

Température 39°4 le matin, 40° le soir ; pouls 100.

Le 6. — Le malade se trouve beaucoup mieux, la dyspnée a totalement disparu ; la journée de la veille a été bonne, le sommeil calme. Les vésicules d'herpès sont à peu près complètement sèches. Les crachats sont muqueux et aérés. La langue est humide et saburrale. Le souffle qui était encore très net la veille s'entend moins ce matin, il est plus doux et couvert à certains endroits par de nombreux râles humides.

Température 38°5 le matin, 38° le soir ; pouls 80.

On ne donne plus qu'un gramme de sulfate de quinine.

Le 7. — Le malade réclame de la nourriture, la langue est encore un peu saburrale ; la respiration est calme, 24 à la minute ; crachats muqueux, aérés, plus de souffle mais de nombreux râles humides.

Température 37° le matin, 37°2 le soir, pouls très ralenti, 40.

Le 8. — On n'entend plus que quelques râles dans la partie supérieure du poumon gauche.

Température 36°5 le matin, 36°3 le soir, pouls 45.

On cesse le sulfate de quinine.

Le lendemain 9 tous les signes stéthoscopiques ont disparu ; le malade commence à manger.

Les crachats sont aérés, liquides,

Observation VI

(Personnelle)

Congestion pulmonaire gauche.

La nommée Marie Val..., âgée de 35 ans, exerçant la profession de blanchisseuse, soignée salle Maurice Raynaud à l'hôpital Lariboisière, service de M. le Dr Dreyfus-Brisac. Les antécédents héréditaires sont nuls.

Père vivant et bien portant.

Mère morte à 30 ans d'infection purulente.

2 frères sont vivants et se portent bien.

Les antécédents personnels sont les suivants :

Rougeole dans l'enfance.

Mariée en 1881 elle fait deux fausses couches (1882-1883) : on ne relève pas de trace de syphilis.

Variole en 1890. La même année douleurs rhumatismales et grippe avec complications pulmonaires.

En 1892 une grossesse, elle accouche d'une petite fille qui est vivante et jouit d'une bonne santé.

Bien portante jusqu'au 2 février la malade est prise subitement de frissons, de point de côté s'accompagnant de toux ; épistaxis répétées, elle reste chez elle où elle ne suit

aucun traitement. Elle entre à l'hôpital le 6 février ; la température à l'entrée est de 39°8.

Le 7 on la voit à la visite du matin ; elle se plaint d'un point de côté assez fort, elle tousse beaucoup et a un peu d'oppression ; ses crachats sont muqueux, adhérents, peu aérés ; il n'y a pas trace de coloration sanguine. On trouve en arrière et sur le côté du poumon gauche, dans toute la hauteur, de la submatité avec diminution des vibrations thoraciques ; dans toute cette zone de submatité diminution du murmure vésiculaire avec léger retentissement de la voix ; vers le tiers moyen en arrière existe une respiration rude un peu soufflante.

La langue est saburrale mais humide.

La température est de 39°9 le matin ; le soir elle tombe à 38° ; le pouls est régulier, un peu rapide, 96.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

On donne 1 gr. 50 de sulfate de quinine à prendre en trois fois dans la journée.

Le malade a le soir quelques bourdonnement d'oreilles et rend la troisième prise de quinine.

Le 8. La malade est beaucoup mieux ; la température est tombée à 37° le matin et ne monte qu'à 38° le soir ; le pouls est à 76. L'oppression a disparu, les crachats sont abondants et présentent les mêmes caractères que la veille. La langue est humide et moins saburrale.

La respiration s'entend nettement dans tout le côté gauche.

En arrière la submatité a disparu en haut et à la base où le poumon est devenu perméable. Au tiers moyen on

trouve encore de la submatité avec retentissement de la voix et diminution du murmure vésiculaire; 0 gr. 50 de quinine.

Le 9 l'état général s'est beaucoup amélioré, plus d'oppression, plus de point de côté; les crachats sont moins visqueux et plus aérés; à l'auscultation on ne trouve que quelques râles fins et humides au tiers moyen du poumon gauche; plus de submatité. La température est de 37° le matin, 37°8 le soir; pouls 64.

Le malade réclame à manger.

On donne seulement 0 gr. 30 centigrammes de sulfate de quinine.

Le 10 tous les symptômes morbides ont disparu. La respiration s'entend dans toute la hauteur du poumon; on ne trouve plus de râles.

Température 37°2 le matin, 37°6 le soir, pouls 64.

Nous voyons d'après ces observations que l'emploi du sulfate de quinine a produit une disparition rapide des phénomènes morbides.

Dans les observations III, pneumonie avec congestion, IV congestion pulmonaire d'origine grippale, V pneumonie et VI congestion pulmonaire, nous voyons les signes de congestion s'amender rapidement et s'accompagner de la chute de la température avec relèvement de l'état général.

Dans l'observation III, pneumonie avec congestion, les phénomènes congestifs disparaissent le lendemain de l'administration du médicament et nous

voyons la défervescence se faire au 5^e jour de la maladie. Dans cette observation, de même que dans l'observation V, pneumonie du sommet gauche, si la marche de la maladie ne semble pas influencée nous voyons cependant, après la crise, la résolution se faire plus rapidement que de coutume. En effet, dans le premier cas, nous voyons tous les signes stéthoscopiques disparaître le dixième jour de la maladie; dans le second cas on ne retrouve rien le neuvième jour.

Nous connaissons d'autre part les bons effets obtenus par l'emploi du sulfate de quinine dans la grippe, qui s'accompagne si fréquemment de poussées congestives se localisant dans l'appareil pulmonaire.

Au cours de la récente épidémie que nous venons de traverser, nous avons eu maintes fois l'occasion d'employer ce précieux médicament et chaque fois nous avons été frappé de la rapidité avec laquelle ont disparu les phénomènes morbides; d'où nous pouvons conclure avec de nombreux praticiens que le sulfate de quinine est le véritable spécifique de cette affection.

Que devons nous conclure de ces résultats; l'action thérapeutique ne peut être mise en doute, comment alors nous l'interpréter. Nous savons que d'après de récentes recherches, le pneumocoque, agent actif de la pneumonie, a été trouvé dans tous les cas de

congestion pulmonaire à forme pneumonique. Nous pourrions donc considérer la congestion pulmonaire comme une forme fruste de l'infection pneumococcique du poumon et confondre en une seule l'action thérapeutique du sulfate de quinine dans ces deux affections.

On pourrait penser au premier abord que le sulfate de quinine agit directement sur le pneumococque, nous ne le croyons pas ; nous savons en effet que les propriétés antiseptiques des sels de quinine employés dans la pratique ne sont nullement démontrées et si nous consultons les résultats des différentes expériences faites pour établir ces propriétés antiseptiques nous voyons qu'il faudrait employer des quantités formidables de quinine qui ne pourraient pas être tolérées ; Jalan de la Croix admet, en effet, qu'il faut 1 gramme de chlorhydrate de quinine pour 50 pour faire périr des bactéries vivantes en plein développement.

L'action thérapeutique est-elle due à l'abaissement de la fièvre ? Nous ne le croyons pas, car la fièvre est effet et non pas cause ; elle est le résultat de l'infection et ne cesse qu'avec la disparition des agents pathogènes.

Nous sommes donc amené à conclure à une action locale. Dans la pneumonie confirmée avec hépatisation nette, l'action sur le bloc hépatisé est certainement peu efficace, mais, autour de ce bloc, règne une

zône de congestion qui réduit encore le champ de l'hématose et accroît les phénomènes d'oppression, de dyspnée ; c'est dans cette zône croyons-nous que se localise l'action thérapeutique qui en produisant la décongestion amène la cessation de ces phénomènes.

Dans la pneumonie au début, alors que seules existent les lésions congestives, la vaso-constriction en arrêtant les phénomènes congestifs, peut, dans une certaine mesure, faire avorter la pneumonie ou du moins la limiter, en arrêtant l'issue de la fibrine hors des capillaires, et transformer une lésion étendue en une plus restreinte dont les effets pathologiques seront moindres et dont la curabilité sera plus rapide. On pourrait également admettre, et c'est là une simple hypothèse, que la disparition de l'état congestif produit une modification du milieu qui porte atteinte à la vitalité du pneumocoque.

Dans la congestion pulmonaire essentielle, la congestion étant toute la lésion, la faire disparaître c'est faire disparaître la maladie ; c'est ce que nous voyons d'une façon irréfutable dans nos observations.



Congestions rénales

Nous venons d'établir au moyen de quelques observations l'efficacité du sulfate de quinine dans le traitement des congestions de l'appareil pulmonaire ; mais, dans l'économie, nous rencontrons de nombreux organes susceptibles de présenter les mêmes lésions s'accompagnant de troubles fonctionnels plus ou moins intenses. Notre travail ne serait pas complet si nous ne recherchions les effets du traitement quinique dans ces différents états pathologiques.

En premier lieu nous étudierons son action sur les congestions rénales, nos recherches ne nous ayant permis que d'étudier ce cas particulier.

Nous savons que les congestions rénales reconnaissent différentes causes ; on peut les observer à la suite de l'absorption de certaines substances, dans le cours des maladies générales, dans certaines diathèses ou quelquefois simplement à la suite de l'exposition au froid.

Dans quelques cas la congestion est toute la lésion ; dans d'autres elle vient s'ajouter à une lésion plus ancienne du rein ; c'est ce que nous observons chez le malade qui fait le sujet de notre observation,

Observation VII

(Personnelle)

Congestion rénale au cours d'une néphrite chronique.

Le malade qui fait le sujet de cette observation est couché, salle Lasègue, lit n° 16, dans le service de M. le Dr Dreyfus-Brisac à l'hôpital Lariboisière.

C'est un homme de constitution robuste, âgé de 40 ans, exerçant la profession de galochier.

Les antécédents héréditaires sont nuls.

Les antécédents personnels sont ceux d'un arthritique ; pas de maladies infectieuses, mais, dans l'adolescence, de fréquents maux de tête, des épistaxis ; plus tard troubles dyspeptiques, quelques varices, cheveux un peu clairsemés mais conservant leur couleur ; quelques douleurs articulaires.

Pas d'alcoolisme, ni de syphilis.

A l'âge de 35 ans, il entre à l'hôpital Tenon, où il séjourne 4 mois ; on fait, dit-il le diagnostic de néphrite.

Il présente à cette époque de la dyspnée, de l'œdème des membres inférieurs, des épistaxis ; ses urines contiennent un peu d'albumine ; elles sont claires et très abondantes.

Depuis sa sortie de l'hôpital Tenon, le malade présente tous les signes du brightisme avec quelques accidents aigus épistaxis légères, cryesthésie, doigt mort ; il a de l'oppression souvent très forte, de l'œdème des membres inférieurs et

quelques vomissements. Ces phénomènes disparaissent quelque temps, puis, le 8 décembre dernier, reparaissent de nouveau ; l'œdème des jambes est très prononcé et s'accompagne d'œdème des paupières et du larynx ; la dyspnée est assez vive. Les urines sont moins abondantes que les jours précédents, mais ne sont point colorées.

Le malade entre à l'hôpital Lariboissière le 17 décembre 1897.

On constate, le 18, une dyspnée très vive, la voix est sourde ; les jambes présentent un œdème considérable ; les urines sont peu abondantes, 1 lit. 150 ; elles sont peu colorées et contiennent de l'albumine en quantité notable ; on trouve au cœur un bruit de galop très net ; l'auscultation du poulmon ne montre rien d'anormal. Régime lacté.

Le 19, l'état est le même ; les urines présentent les mêmes caractères, leur quantité est de 1 lit. 200.

Dans l'après-midi, le malade se plaint de douleurs lombaires très vives, il est en même temps très oppressé ; le soir il rend des urines très foncées, hématiques.

Le 20 décembre, le malade est très oppressé, les paupières sont œdémateuses ; l'œdème des jambes a envahi les cuisses et la paroi abdominale ; la douleur lombaire persiste avec la même intensité, les urines sont en petite quantité, 1 litre ; elles sont foncées, couleur de vin de Porto. Quelques râles fins à la base des 2 poulmons en arrière.

Il est impossible de doser la quantité d'albumine contenue dans les urines, car elles se prennent en masse dans le tube d'Esbach.

On administre 1 gr. 50 de sulfate de quinine à prendre en 3 fois dans la journée. Régime lacté.

Le 21, l'oppression a un peu diminué ; l'œdème persiste les urines sont moins noires que la veille ; leur quantité est de 1 litre 500 : l'albumine ne peut être dosée.

Sulfate de quinine, 1 gr. 50.

22, l'état est le même ; les urines sont plus claires, 1 litre 750.

23, oppression moindre ; œdème un peu diminué ; les urines sont plus claires, mais encore un peu rouges, leur quantité est de 1 litre 900 ; l'albumine ne peut être dosée.

24, l'oppression a disparu ; l'œdème persiste sur les jambes ; les urines sont claires sans teinte hémorrhagique ; leur quantité est de 2 litres 400.

On supprime le sulfate de quinine.

25. L'amélioration obtenue les jours précédents a cessé ; les phénomènes dyspnéiques se reproduisent, les urines sont de nouveau hémorrhagiques ; douleur lombaire, etc. Cet état pendant lequel nous voyons le taux des urines descendre de 2 litres 400 à 1 litre 500, 1 litre 250, 1 litre 150, puis 1 litre en même temps qu'elles deviennent plus foncées dure jusqu'au 31 décembre, jour où l'on donne de nouveau 1 gr. de sulfate de quinine.

On voit les jours suivants les accidents disparaître rapidement en même temps que s'élève le taux des urines et que disparaît la coloration hématique.

Le 4 janvier les urines sont tout-à-fait claires, leur quantité est de 2 litres ; l'albumine ne peut encore être dosée.

La même médication employée du 15 au 21 janvier après une nouvelle crise a donné les mêmes résultats.

Depuis l'état du malade a été en s'améliorant ; la dyspnée a totalement disparu ; il persiste encore un peu d'œdème.

me. Les urines contiennent 1 gramme d'albumine ; leur quantité est de 4 à 5 litres dans les 24 heures.

Aussi, devons-nous nous applaudir de ce bon résultat que nous croyons en entier dû à l'action de notre médicament.

En effet, aucune autre médication n'a été faite concurremment avec la nôtre, si ce n'est le régime lacté, et nous voyons se reproduire les accidents chaque fois que nous cessons le sulfate de quinine, alors qu'ils disparaissent rapidement avec son administration.

Et cependant nous avons eu des craintes ; le mauvais état du rein de notre malade nous avait au premier abord semblé une contre-indication formelle ; nous avons passé outre et chose remarquable, nous n'avons jamais observé le moindre signe d'intolérance pendant les trois périodes du traitement.

Le résultat de cette observation semble en contradiction au premier abord avec les conclusions de nombreux observateurs qui admettent que la quinine peut provoquer des hématuries et, chez les sujets atteints de paludisme, des accès de fièvre ictéro-hématurique.

Thomaselli de Catane, Karamitsas d'Athènes, Ughetti, Pampoutis, Muscato, et, en France, Corre, Yersin, Clarac, Carreau et Gubler soutiennent cette hypothèse,

Mais si nous passons en revue les différentes observations de Karamitsas publiées dans la thèse de Gorron en 1886, nous voyons que les doses de sulfate de quinine ne sont pas inférieures à 3 grammes pris en une seule fois ; connaissant les propriétés vasodilatatrices de la quinine prise à haute dose, nous ne serons plus étonnés des résultats obtenus par ces observateurs. C'est l'opinion émise par le professeur Lépine qui dit que sous l'influence d'une dilatation vaso-motrice médicamenteuse les globules rouges pénètrent dans les voies urinaires par diapédèse ou par hémorragie glomérulaire.

A l'appui de notre thèse, nous signalerons les expériences de Del Bobba, citées dans la thèse de Fortin de 1872 ; cet auteur constate une abondante diurèse à la suite de l'administration du sulfate de quinine ; cette influence se manifeste et se maintient aussi longtemps que le sel n'est pas donné à dose toxique.

Testory (thèse de 1872), expérimentant sur des cobayes arrive aux mêmes conclusions et remarque que des doses élevées ramènent la quantité d'urine à son taux normal.

D'autre part, Eugène Vinson, de l'île Maurice, publie dans la Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie de 1875, deux observations de fièvre ictéro-hématurique traitée avec plein succès par les injections de sulfate de quinine.

Dujardin-Beaumetz, en 1884, dans ses Leçons de clinique thérapeutique, nie l'hématurie quinique.

Dickson (thèse de Lyon 1896) nie également l'hémoglobinurie d'origine quinique.



Congestions hépatiques et spléniques

Sur ce chapitre nous serons bref, car nos recherches personnelles n'ont pu porter sur aucun cas de ce genre. Cependant, après avoir constaté les bons effets du sulfate de quinine dans les poussées congestives rénales, nous croyons pouvoir en déduire, en nous basant sur l'analogie de constitution de ces organes, que ses propriétés vaso-motrices trouveront ici leur indication; ce qui nous amène indirectement à étudier l'action des sels de quinine dans l'infection malarienne qui s'accompagne pendant les accès et dans leur intervalle d'hypermégalie hépatique et splénique.

Piorry, dans un mémoire à l'Académie, dit que le sulfate de quinine remédie en quelques heures ou en quelques minutes à l'hypertrophie de la rate et à la fièvre; que les sels solubles ont une action très rapide et qu'à la 40^e seconde de leur administration par l'estomac ou le rectum la diminution commence et devient très considérable de la 2^e à la 5^e minute.

Ses idées sont admises par Briquet, Pagès et Sappey.

Dans sa thèse de Paris, de 1870, Georgesco remarque la rapide diminution du volume du foie sous l'influence du sulfate de quinine et admet à une

époque où l'hématozoaire n'est pas encore découvert, que, dans les fièvres palustres, ce se est le régulateur de l'action vaso-motrice et qu'il n'agit que de cette façon.

Nous trouvons, d'autre part, dans les Leçons sur les vaso-moteurs de Vulpian : « La congestion de la
« rate que l'on observe chez les individus atteints de
« fièvres intermittentes ne peut être attribuée que
« pour une faible part à des modifications de l'appareil vaso-moteur. Il se fait en effet sous l'influence
« de ces maladies une prolifération des éléments cellulaires de la rate qui donne lieu à une hypertrophie de l'organe.

« Toutefois, l'appareil vaso-moteur joue un certain rôle car la tuméfaction de la rate augmente ou diminue d'une façon notable et assez rapidement pendant le cours de cette maladie. Ces variations ne peuvent dépendre que de modifications dans la quantité de sang contenue dans l'organe splénique. Or, ces modifications ont sans doute pour cause une débilitation et une restitution successives de l'appareil vaso-moteur de la rate. Si cet organe contenait chez l'homme un nombre considérable de fibres musculaires lisses il faudrait tenir compte aussi des variations de tonus de ces fibres ; mais l'existence du tissu musculaire dans la rate n'a pu être constatée par Kolliker, Gerlach, Henle, etc., et si d'autres obser-

« vateurs (Frey) ont trouvé des éléments contractiles
« dans cet organe chez l'homme, ils seraient, en tout
« cas, assez peu nombreux et on est en droit de ne
« leur attribuer aucune ingérence dans le phéno-
« mène dont nous venons de parler. »

Cette action rapide des sels de quinine sur la rate palustre est un fait d'observation courante et nous croyons avec les auteurs que nous venons de citer, pouvoir l'attribuer en grande partie du moins à une action vaso-motrice ; nul doute que cette action ne soit aussi efficace dans les diverses congestions qui atteignent les deux organes que nous venons d'étudier.



Congestions utérines ; métrorrhagies

Sur cette question, l'accord est actuellement unanime ; depuis longtemps, en effet, l'efficacité du sulfate de quinine dans les métrorrhagies a été observée, de nombreux observateurs l'ont employé et plusieurs travaux ont été publiés sur ce sujet ; un des plus importants est la thèse de Bartharez, parue en 1872 et faite sous l'inspiration de Guéneau de Mussy.

Dans ce travail, l'auteur rapporte un grand nombre d'observations de métrorrhagies traitées uniquement par le sulfate de quinine, avec des succès constants qu'il attribue à l'action de ce médicament sur les vaso-moteurs et la circulation générale.

Dans ce cadre, rentrent également les métrorrhagies, qui ne sont que l'exagération du flux menstruel et que le sulfate de quinine pris à petite dose (0 gr. 50 à 0 gr. 80) a toujours fait disparaître rapidement.

Nous ne parlerons pas des indications des sels de quinine dans certaines affections qui sont attaquées à l'heure actuelle par des médicaments de date plus récente et qui en sont en quelque sorte les spécifiques.

C'est ainsi que nous passerons sous silence les résultats obtenus par Briquet, Legroux et de nombreux auteurs dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu.

Trousseau a également préconisé le sulfate de quinine dans les poussées congestives de la goutte. Associé à la digitale et au colchique ce sel a été employé longtemps dans cette affection sous le nom de « pilules de Becquerel ».

Les bons résultats obtenus nous semblent imputables à l'action vaso-constrictive produite. Nous savons d'autre part que le salicylate de soude, spécifique de ces deux affections agit dans une certaine mesure par ses propriétés décongestivantes (Germain-Sée).

Le sulfate de quinine a été employé également avec succès dans le traitement des épistaxis des adolescents par Rosenstein, Acrel et Held.

Il est également indiqué dans certaines névralgies d'origine congestive; dans ces affections son emploi a été spécialement recommandé par Briquet, Delioux de Savignac, Trousseau et Gübler.



Indications tirées des propriétés vaso-dilatatrices

Les indications tirées des propriétés vaso-dilatatrices sont des plus limitées ; en effet si la congestion est un phénomène banal que l'on a souvent à combattre il n'en est pas de même de l'anémie, de l'ischémie et l'on ne trouve dans la science aucun travail sur ce sujet.

Le Docteur Marroni constate l'efficacité du sulfate de quinine dans le traitement de l'asphyxie locale des extrémités et l'attribue à la disparition de l'élément douleur.

Boy, dans une thèse faite sur le même sujet, cite une observation de 1874 dans laquelle le sulfate de quinine a été efficace dans cette affection ; puis il apporte six observations personnelles dans lesquelles ce médicament a été employé avec succès à haute dose. Il conclut, avec son maître Vulpian, en se demandant par quelle action le sulfate de quinine qui produit la vaso-contriction des vaisseaux arrive à la faire cesser dans l'asphyxie locale. « Il y a, dit-il, une sérieuse difficulté à surmonter, mais on n'y réussira qu'en laissant de côté l'hypothèse de l'influence vaso-contrictive de la quinine et en cherchant à déter-

miner quel est l'élément morbide sur lequel agit cette substance dans la syncope locale des extrémités. »

Nous croyons que cette action curative est due à la dilatation produite par le sulfate de quinine.

Une autre affection dans laquelle il est indiqué de provoquer une congestion locale est la dysménorrhée ; on rappellera ainsi le flux menstruel absent ou insuffisant et nous croyons que dans certains cas le sulfate de quinine peut être indiqué.

Il n'existe pas à notre connaissance d'observation où cette médication ait été employée, et nous sommes obligé de nous appuyer sur des données théoriques ou de conclure par analogie avec l'action du salicylate de soude préconisé par Binz dans cette affection. Nous sommes ici dans le domaine des hypothèses et il est nécessaire que de nouvelles recherches viennent éclaircir ce point litigieux.

Nous ne pouvons que nous appuyer sur la loi de Claude Bernard, que nous avons déjà citée et dont nous renverserons les propositions : « Toute substance qui, à faible dose, excite les propriétés d'un élément organique, les éteint à haute dose. »



CONCLUSIONS

1° Les propriétés vaso-motrices des sels de quinine paraissent bien établies par les expériences que nous avons relatées.

2° Les résultats fournis par les différentes expériences peuvent se résumer ainsi :

A petite dose les sels de quinine produisent la vaso-constriction.

A forte dose ils produisent la dilatation des vaisseaux sanguins.

3° Ces propriétés vaso-motrices peuvent être employées en thérapeutique.

A la congestion, à l'hypérémie on opposera les sels de quinine à petite dose.

Les fortes doses pourront être indiquées pour provoquer une fluxion sanguine, une hyperémie.

4° L'amélioration que nous avons obtenue chez nos malades atteints d'affections congestives du

poumon et du rein nous semble tout en faveur de l'emploi de ce médicament; elle nous paraît due à l'action vaso-constrictive c'est-à-dire décongestivante des sels de quinine.

Vu :

Le Président de la Thèse,
G. POUCHET.

Vu
Le Doyen,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
GRÉARD.



BIBLIOGRAPHIE

Bartharez. — Du traitement des hémorragies de matrice par le sulfate de quinine (Thèse de Paris, 1872).

Binz. — Das Chinin. nach den neuern pharmacologischen Arbeiten, Berlin 1875.

Briquet. — Traité thérapeutique du quinquina et de ses préparations.

Cavazzani Guido. — Annali universali di medicina e chirurgia. Décembre 1888, janvier 1879.

Chirone Vincente. — Gazette hebdomadaire de médecine, 1875.

Curci Antonio. — Lo Sperimentale, août 1877.

Collin. — Bulletin général de thérapeutique, juillet 1872.

Dechambre. — Dictionnaire (art. quinine).

Dickson. — Hemoglobinurie d'origine quinique (Thèse de Lyon, 1896).

Disselhorst. — Studien uber die Emigration der farblosen Zellen aus dem Blute. (Archiv für path. anat und Physiol. CXIII, 1888).

Dupuis. — Etude expérimentale de l'action physiologique de la quinine. (Thèse de Paris, 1877).

Favier. — Des propriétés antiphlogistiques du sulfate de quinine. (Thèse de Montpellier, 1848).

Grancher. — La médication tonique (Thèse d'agrégation, Paris 1875).

Guéneau de Mussy. — Société thérapeutique, 1872.

Hayem. — Leçons de thérapeutique, (1^{re} série, p. 237).

Letulle. — Cœur, vaisseaux, poumon.

Manquat. — Traité de thérapeutique.

Nothnagel et Rossbach. — Traité de thérapeutique et de matière médicale.

Robin Albert. — Leçons thérapeutiques et cliniques.

Rabuteau. — Traité de thérapeutique.

Soulier. — Traité de thérapeutique.

Soulier. — Contribution à l'étude expérimentale de l'action physiologique du sulfate de quinine (Thèse de Paris, 1883).

Trousseau. — Cliniques de l'Hôtel Dieu (Tome III).

Trousseau et Pidoux. — Traité de thérapeutique et de matière médicale.

Vulpian. — Leçons sur l'appareil vaso-moteur (t. II).

R. B. Wild. — The action of quinine and allied substances on contractile tissue. (British medical Journal ; 1887, n° 1392).

